

PCT/JP03/16978

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

26. 1. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年12月26日

出願番号
Application Number: 特願2002-377179

[ST. 10/C]: [JP2002-377179]

出願人
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

RECEIVED	
11 MAR 2004	
WIPO	PCT

BEST AVAILABLE COPY

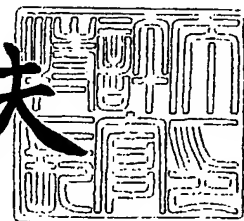
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月26日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3013609

【書類名】 特許願

【整理番号】 B02408

【提出日】 平成14年12月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C12N 15/12

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市堺市南向陽町1丁目2番8号

【氏名】 北田 千恵子

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市千現2丁目12番地14

【氏名】 浅見 泰司

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県尼崎市猪名寺1丁目18番23号

【氏名】 西澤 直城

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ 8
02号

【氏名】 大瀧 徹也

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県奈良市三碓1丁目6番1号

【氏名】 樽井 直樹

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日2丁目35番地10

【氏名】 松本 寛和

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

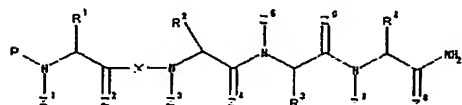
【書類名】明細書

【発明の名称】メタスチン誘導体およびその用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】式

【化 1】



〔式中、Z¹、Z³、Z⁵およびZ⁷はそれぞれ水素原子またはC₁－3アルキル基を、Z²、Z⁴、Z⁶およびZ⁸はそれぞれ水素原子、OまたはSを、

R¹は（1）水素原子または（2）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁－8アルキル基を、

R²は（1）水素原子または（2）環状または鎖状のC₁－10アルキル基または（3）環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC₁－10アルキル基を、

R³は（1）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC₁－8アルキル基、

（2）置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいアラルキル基、

（3）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC₁－4アルキル基、または

（4）置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数7以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC₁－4アルキル基を、

R⁴は（1）置換されていてもよいC₆－12芳香族炭化水素基、

（2）置換されていてもよい、1ないし7個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族複素環基、

（3）置換されていてもよいC₈－14芳香族縮合環基、

(4) 置換されていてもよい、3ないし11個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族縮合複素環基、

(5) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基、および

(6) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基、
から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基を、
Xは式 $-NHCH(Q^1)YQ^2C(Z^9)-$

(式中、Q¹は(1)置換されていてもよいC₆₋₁₂芳香族炭化水素基、

(2) 置換されていてもよい、1ないし7個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族複素環基、

(3) 置換されていてもよいC₈₋₁₄芳香族縮合環基、

(4) 置換されていてもよい、3ないし11個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族縮合複素環基、

(5) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基、および

(6) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基、
から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基を、
Q²は(1)カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいCH₂、

(2)カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基で置換されていてもよいNHまたは(3)Oを、

YはC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい、式-CONH-、-CSNH-、-CH₂NH-、-NHCO-、-CH₂O-、-CH₂S-または-CH₂CH₂-で表わされる基を、

Z⁹は水素原子、OまたはSを示す)で表わされる基を、

Pは(1)水素原子、

(2)配列番号:1で表わされるアミノ酸配列の第1~48番目のアミノ酸配列

のC末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、

(3) 式 $J^1 - J^2 - C(J^3)(Q^3)Y^1C(J^4)(Q^4)Y^2C(J^5)(Q^5)Y^3C(J^6)(Q^6)C(Z^{10}) -$

(式中、 J^1 は(a)水素原子または(b)置換基を有していてもよい環基で置換されていてもよい、(i) C_{1-15} アシル基、(ii) C_{1-15} アルキル基、(iii)カルバモイル基、(iv) C_{1-15} アルキルカルバモイル基、(v) C_{1-15} アルカノイルカルバモイル基、(vi)アミノカルバモイル基、(vii) C_{1-15} アルキルアミノカルバモイル基、(viii)オキシカルボニル基、(ix) C_{1-15} アルコキシカルボニル基、(x)スルホニル基、(xi)アミジノ基、(xii) C_{1-15} アルキルアミジノ基、(xiii) C_{1-15} アシルアミジノ基、(xiv) C_{1-15} アルキルスルホニル基または(xv)オキサリル基を、 J^2 は(1) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいNH、(2) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい CH_2 、(3)Oまたは(4)Sを、 $J^3 \sim J^6$ はそれぞれ水素原子または C_{1-3} アルキル基を、 $Q^3 \sim Q^6$ はそれぞれ、

(1) 置換されていてもよい C_{6-12} 芳香族炭化水素基、

(2) 置換されていてもよい、1ないし7個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族複素環基、

(3) 置換されていてもよい C_{8-14} 芳香族縮合環基、

(4) 置換されていてもよい、3ないし11個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族縮合複素環基、

(5) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基および

(6) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基、

(7) 置換されていてもよいアミノ基、

(8) 置換されていてもよいグアニジノ基、

(9) 置換されていてもよいヒドロキシル基、

(10) 置換されていてもよいカルボキシル基、

(11) 置換されていてもよいカルバモイル基および

(12) 置換されていてもよいスルフヒドリル基

から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基又は水素原子を示し、

J^3 と Q^3 、 J^4 と Q^4 、 J^5 と Q^5 、 J^6 と Q^6 が結合することで、あるいは J^2 と Q^3 、 Y^1 と Q^4 、 Y^2 と Q^5 、 Y^3 と Q^6 が結合することで環を形成してもよい、

$Y^1 \sim Y^3$ はそれぞれ $-CONJ^{13}-$ 、 $-CSNJ^{13}-$ 、 $-CJ^{14}NJ^{13}-$ または $-NJ^{13}CO-$ (J^{13} および J^{14} はそれぞれ水素原子または C_{1-3} アルキル基を示す) で示される基を示し、

Z^{10} は水素原子、O または S を示す) で表わされる基、

(4) 式 $J^1 - J^2 - C(J^7)(Q^7)Y^2C(J^8)(Q^8)Y^3C(J^9)(Q^9)C(Z^{10}) -$

(式中、 J^1 および J^2 はそれぞれ前記と同意義を、

$J^7 \sim J^9$ は J^3 と同意義を、

$Q^7 \sim Q^9$ は Q^3 と同意義を、

Y^2 および Y^3 は前記と同意義を、

Z^{10} は前記と同意義を示し、

J^7 と Q^7 、 J^8 と Q^8 、 J^9 と Q^9 が結合することで、あるいは J^2 と Q^7 、

Y^2 と Q^8 、 Y^3 と Q^9 が結合することで環を形成してもよい。) で表わされる基、

(5) 式 $J^1 - J^2 - C(J^{10})(Q^{10})Y^3C(J^{11})(Q^{11})C(Z^{10}) -$

(式中、 J^1 および J^2 は前記と同意義を、

J^{10} および J^{11} は J^3 と同意義を、

Q^{10} および Q^{11} は Q^3 と同意義を、

Y^3 は前記と同意義を、

Z^{10} は前記と同意義を示し、

J^{10} と Q^{10} 、 J^{11} と Q^{11} が結合することで、あるいは J^2 と Q^{10} 、 Y

3とQ¹¹が結合することで環を形成してもよい。)で表わされる基、

(6)式 $J^1 - J^2 - C(J^{12})(Q^{12})C(Z^{10}) -$

(式中、J¹およびJ²は前記と同意義を、

J¹²はJ³と同意義を、

Q¹²はQ³と同意義を、

Z¹⁰は前記と同意義を示し、

J¹²とQ¹²が結合することで、あるいはJ²とQ¹²が結合することで環を形成してもよい。)で表わされる基、または

(7)式 $J^1 - (J^1 \text{は前記と同意義を示す})$ で表わされる基を示す。)で表わされるメタスチン誘導体(I) (ただし、配列番号: 1で表わされるアミノ酸配列の第1～54番目、第2～54番目、第3～54番目、第4～54番目、第5～54番目、第6～54番目、第7～54番目、第8～54番目、第9～54番目、第10～54番目、第11～54番目、第12～54番目、第13～54番目、第14～54番目、第15～54番目、第16～54番目、第17～54番目、第18～54番目、第19～54番目、第20～54番目、第21～54番目、第22～54番目、第23～54番目、第24～54番目、第25～54番目、第26～54番目、第27～54番目、第28～54番目、第29～54番目、第30～54番目、第31～54番目、第32～54番目、第33～54番目、第34～54番目、第35～54番目、第36～54番目、第37～54番目、第38～54番目、第39～54番目、第40～54番目、第41～54番目、第42～54番目、第43～54番目、第44～54番目、第45～54番目、第46～54番目、第47～54番目、第48～54番目または第49～54番目のアミノ酸配列からなるペプチドを除く) またはその塩。

【請求項2】請求項1記載のメタスチン誘導体(I) またはその塩のプロドラッグ。

【請求項3】請求項1記載のメタスチン誘導体(I) またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項4】癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤である請求項3記載の医薬。

【請求項5】癌の予防・治療剤である請求項3記載の医薬。

【請求項 6】 脾臓機能調節剤である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 7】 急性もしくは慢性脾炎または脾癌の予防・治療剤である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 8】 胎盤機能調節剤である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 9】 絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療剤である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 10】 哺乳動物に対して、請求項 1 記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌転移抑制または癌増殖抑制方法。

【請求項 11】 哺乳動物に対して、請求項 1 記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法。

【請求項 12】 哺乳動物に対して、請求項 1 記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする脾臓機能調節方法。

【請求項 13】 哺乳動物に対して、請求項 1 記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする急性もしくは慢性脾炎または脾癌の予防・治療方法。

【請求項 14】 哺乳動物に対して、請求項 1 記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする胎盤機能調節方法。

【請求項 15】 哺乳動物に対して、請求項 1 記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療方法。

【請求項 16】 癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤を製造するための請求項 1 記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

【請求項 17】 癌の予防・治療剤を製造するための請求項 1 記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

【請求項 18】 脾臓機能調節剤を製造するための請求項 1 記載のメタスチン誘導体 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

【請求項 19】 急性もしくは慢性脾炎または脾癌の予防・治療剤を製造するための請求項 1 記載のメタスチン誘導体 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

【請求項 20】 胎盤機能調節剤を製造するための請求項 1 記載のメタスチン誘導体 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

【請求項 21】 絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療剤を製造するための請求項 1 記載のメタスチン誘導体 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、メタスチン誘導体およびその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

ヒト由来メタスチン (K i S S - 1 ペプチドとも呼ばれる) (特許文献 1) およびマウス・ラット由来メタスチン (特許文献 2) が知られている。メタスチンを含有する徐放製剤も知られている (特許文献 3)。

メタスチンは、癌転移抑制活性を有しており、癌 (例えば、肺癌、胃癌、肝癌、脾癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、腎癌、膀胱癌、脳腫瘍等) の予防・治療に有効であること、脾臓機能調節作用を有しており、脾臓疾患 (例えば、急性または慢性脾炎、脾癌等) の予防・治療にも有効であること、胎盤機能調節作用を有しており、絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩異常の予防・治療に有効であることが報告されている (特許文献 1 ~ 3)。

【0003】

【特許文献 1】

WO00/24890号

【0004】

【特許文献2】

WO01/75104号

【0005】

WO02/85399号

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、優れた癌転移抑制活性、癌増殖抑制活性等を有する安定なメタスチン誘導体を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】

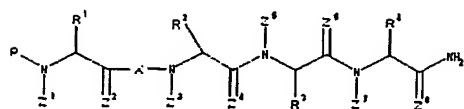
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、メタスチンの構成アミノ酸を特定の修飾基で修飾することにより、予想外にも天然型メタスチンよりも血中安定性などが向上し、かつ優れた癌転移抑制活性や癌増殖抑制活性を示すことを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいて、さらに検討し、本発明を完成するに至った。

【0008】

すなわち、本発明は、

〔1〕式

【化2】



〔式中、Z₁、Z₃、Z₅およびZ₇はそれぞれ水素原子またはC₁－3アルキル基を、Z₂、Z₄、Z₆およびZ₈はそれぞれ水素原子、OまたはSを、R₁は（1）水素原子または（2）置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁－8アルキル基を、R₂は（1）水素原子または（2）環状または鎖状のC₁－10アルキル基また

は (3) 環状アルキル基と鎖状アルキル基からなる C_{1-10} アルキル基を、
 R^3 は (1) 置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよい C_{1-8} アルキル基、

(2) 置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいアラルキル基、

(3) 置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数 7 以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基、または

(4) 置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数 7 以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基を、

R^4 は (1) 置換されていてもよい C_{6-12} 芳香族炭化水素基、

(2) 置換されていてもよい、1 ないし 7 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族複素環基、

(3) 置換されていてもよい C_{8-14} 芳香族縮合環基、

(4) 置換されていてもよい、3 ないし 11 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族縮合複素環基、

(5) 置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性環状炭化水素基、および

(6) 置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性複素環基、
 から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を、

X は式 $-NHCH(Q^1)YQ^2C(Z^9)-$

(式中、 Q^1 は (1) 置換されていてもよい C_{6-12} 芳香族炭化水素基、

(2) 置換されていてもよい、1 ないし 7 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族複素環基、

(3) 置換されていてもよい C_{8-14} 芳香族縮合環基、

(4) 置換されていてもよい、3 ないし 11 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員

芳香族縮合複素環基、

(5) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基、および
 (6) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基、
 から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル基を、
 Q²は(1)カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換
 基で置換されていてもよいC₁ - 4 アルキル基で置換されていてもよいCH₂、
 (2)カルバモイル基およびヒドロキシル基から成る群から選ばれる置換基で置
 換されていてもよいC₁ - 4 アルキル基で置換されていてもよいNHまたは(3)
) Oを、

YはC₁ - 6 アルキル基で置換されていてもよい、式-CONH-、-CSNH
 -、-CH₂NH-、-NHCO-、-CH₂O-、-CH₂S-または-CH
 2CH₂-で表わされる基を、

Z⁹は水素原子、OまたはSを示す)で表わされる基を、

Pは(1)水素原子、

(2)配列番号:1で表わされるアミノ酸配列の第1~48番目のアミノ酸配列
 のC末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、

(3)式 J¹-J²-C(J³)(Q³)Y¹C(J⁴)(Q⁴)Y²C(J⁵)(
 Q⁵)Y³C(J⁶)(Q⁶)C(Z¹⁰)-

(式中、J¹は(a)水素原子または(b)置換基を有していてもよい環基で置
 換されていてもよい、(i)C₁-15アシル基、(ii)C₁-15アルキル基、
 (iii)カルバモイル基、(iv)C₁-15アルキルカルバモイル基、(v)C
 1-15アルカノイルカルバモイル基、(vi)アミノカルバモイル基、(vii)
 C₁-15アルキルアミノカルバモイル基、(viii)オキシカルボニル基、(ix)
)C₁-15アルコキシカルボニル基、(x)スルホニル基、(xi)アミジノ基
 、(xii)C₁-15アルキルアミジノ基、(xiii)C₁-15アシルアミジノ
 基、(xiv)C₁-15アルキルスルホニル基または(xv)オキサリル基を、

J²は(1)C₁-6アルキル基で置換されていてもよいNH、(2)C₁-6
 アルキル基で置換されていてもよいCH₂、(3)Oまたは(4)Sを、

J³~J⁶はそれぞれ水素原子またはC₁-3アルキル基を、

Q³～Q⁶はそれぞれ、

- (1) 置換されていてもよいC₆₋₁₂芳香族炭化水素基、
- (2) 置換されていてもよい、1ないし7個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族複素環基、
- (3) 置換されていてもよいC₈₋₁₄芳香族縮合環基、
- (4) 置換されていてもよい、3ないし11個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族縮合複素環基、
- (5) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基および
- (6) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基、
- (7) 置換されていてもよいアミノ基、
- (8) 置換されていてもよいグアニジノ基、
- (9) 置換されていてもよいヒドロキシル基、
- (10) 置換されていてもよいカルボキシル基、
- (11) 置換されていてもよいカルバモイル基および
- (12) 置換されていてもよいスルフヒドリル基

から成る群から選ばれる置換基を有していてもよいC₁₋₄アルキル基又は水素原子を示し、

J³とQ³、J⁴とQ⁴、J⁵とQ⁵、J⁶とQ⁶が結合することで、あるいはJ²とQ³、Y¹とQ⁴、Y²とQ⁵、Y³とQ⁶が結合することで環を形成してもよい、

Y¹～Y³はそれぞれ—CONJ¹³—、—CSNJ¹³—、—CJ¹⁴NJ¹³—または—NJ¹³CO—(J¹³およびJ¹⁴はそれぞれ水素原子またはC₁₋₃アルキル基を示す)で示される基を示し、

Z¹⁰は水素原子、OまたはSを示す)で表わされる基、

(4) 式 J¹—J²—C(J⁷)(Q⁷)Y²C(J⁸)(Q⁸)Y³C(J⁹)(Q⁹)C(Z¹⁰)—

(式中、J¹およびJ²はそれぞれ前記と同意義を、

J 7 ~ J 9 は J 3 と同意義を、
 Q 7 ~ Q 9 は Q 3 と同意義を、
 Y 2 および Y 3 は前記と同意義を、
 Z 1 0 は前記と同意義を示し、
 J 7 と Q 7、J 8 と Q 8、J 9 と Q 9 が結合することで、あるいは J 2 と Q 7、
 Y 2 と Q 8、Y 3 と Q 9 が結合することで環を形成してもよい。) で表わされる
 基、

(5) 式 $J^1 - J^2 - C(J^{10})(Q^{10})Y^3C(J^{11})(Q^{11})C(Z^{10}) -$

(式中、J 1 および J 2 は前記と同意義を、
 J 1 0 および J 1 1 は J 3 と同意義を、
 Q 1 0 および Q 1 1 は Q 3 と同意義を、
 Y 3 は前記と同意義を、
 Z 1 0 は前記と同意義を示し、
 J 1 0 と Q 1 0、J 1 1 と Q 1 1 が結合することで、あるいは J 2 と Q 1 0、Y
 3 と Q 1 1 が結合することで環を形成してもよい。) で表わされる基、

(6) 式 $J^1 - J^2 - C(J^{12})(Q^{12})C(Z^{10}) -$

(式中、J 1 および J 2 は前記と同意義を、
 J 1 2 は J 3 と同意義を、

..... Q 1 2 は Q 3 と同意義を、.....

Z 1 0 は前記と同意義を示し、

J 1 2 と Q 1 2 が結合することで、あるいは J 2 と Q 1 2 が結合することで環を
 形成してもよい。) で表わされる基、または

(7) 式 $J^1 - (J^1 \text{ は前記と同意義を示す})$ で表わされる基を示す。) で表
 わされるメタスチン誘導体 (I) (ただし、配列番号: 1 で表わされるアミノ酸
 配列の第 1 ~ 54 番目、第 2 ~ 54 番目、第 3 ~ 54 番目、第 4 ~ 54 番目、第
 5 ~ 54 番目、第 6 ~ 54 番目、第 7 ~ 54 番目、第 8 ~ 54 番目、第 9 ~ 54
 番目、第 10 ~ 54 番目、第 11 ~ 54 番目、第 12 ~ 54 番目、第 13 ~ 54
 番目、第 14 ~ 54 番目、第 15 ~ 54 番目、第 16 ~ 54 番目、第 17 ~ 54

番目、第18～54番目、第19～54番目、第20～54番目、第21～54番目、第22～54番目、第23～54番目、第24～54番目、第25～54番目、第26～54番目、第27～54番目、第28～54番目、第29～54番目、第30～54番目、第31～54番目、第32～54番目、第33～54番目、第34～54番目、第35～54番目、第36～54番目、第37～54番目、第38～54番目、第39～54番目、第40～54番目、第41～54番目、第42～54番目、第43～54番目、第44～54番目、第45～54番目、第46～54番目、第47～54番目、第48～54番目または第49～54番目のアミノ酸配列からなるペプチドを除く) またはその塩、

〔2〕上記〔1〕記載のメタスチン誘導体 (I) またはその塩のプロドラッグ、

〔3〕上記〔1〕記載のメタスチン誘導体 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる医薬、

〔4〕癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤である上記〔3〕記載の医薬、

〔5〕癌の予防・治療剤である上記〔3〕記載の医薬、

〔6〕脾臓機能調節剤である上記〔3〕記載の医薬、

〔7〕急性もしくは慢性脾炎または脾癌の予防・治療剤である上記〔3〕記載の医薬、

〔8〕胎盤機能調節剤である上記〔3〕記載の医薬、

〔9〕絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療剤である上記〔3〕記載の医薬、

〔10〕哺乳動物に対して、上記〔1〕記載のメタスチン誘導体 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌転移抑制または癌増殖抑制方法、

〔11〕哺乳動物に対して、上記〔1〕記載のメタスチン誘導体 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする癌の予防・治療方法、

〔12〕哺乳動物に対して、上記〔1〕記載のメタスチン誘導体 (I) またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする脾臓機能調節方法、

〔13〕哺乳動物に対して、上記〔1〕記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする急性もしくは慢性膵炎または膵癌の予防・治療方法、

〔14〕哺乳動物に対して、上記〔1〕記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする胎盤機能調節方法、

〔15〕哺乳動物に対して、上記〔1〕記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療方法、

〔16〕癌転移抑制剤または癌増殖抑制剤を製造するための上記〔1〕記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

〔17〕癌の予防・治療剤を製造するための上記〔1〕記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

〔18〕膵臓機能調節剤を製造するための上記〔1〕記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

〔19〕急性もしくは慢性膵炎または膵癌の予防・治療剤を製造するための上記〔1〕記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、

〔20〕胎盤機能調節剤を製造するための上記〔1〕記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用、および

〔21〕絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療剤を製造するための上記〔1〕記載のメタスチン誘導体（I）またはその塩あるいはそのプロドラッグの使用を提供する。

【0009】

上記式中、Z¹、Z³、Z⁵およびZ⁷はそれぞれ水素原子またはC₁₋₃アルキル基を、Z²、Z⁴、Z⁶およびZ⁸はそれぞれ水素原子、OまたはSを示す。

C₁ - 3 アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が用いられる。

Z¹ ~ Z⁸ の組み合わせとしては、Z¹ および Z³ が水素原子で、Z⁵ および Z⁷ がそれぞれ水素原子または C₁ - 3 アルキル基で、Z²、Z⁴、Z⁶ および Z⁸ がそれぞれ O または S を示す場合も好ましい。

Z¹ ~ Z⁸ のより好ましい組み合わせとしては、

- ① Z¹ が水素原子、Z³ が水素原子、Z⁵ が水素原子、Z⁷ が水素原子であり、Z² が O、Z⁴ が O、Z⁶ が O、Z⁸ が O である場合、
- ② Z¹ が水素原子、Z³ が水素原子、Z⁵ が水素原子、Z⁷ が水素原子であり、Z² が O、Z⁴ が O、Z⁶ が O、Z⁸ が S である場合、
- ③ Z¹ および Z³ が水素原子であり、Z⁵ が水素原子で、Z⁷ がメチル基であり、Z² が O で、Z⁴ が O で、Z⁶ が O で、Z⁸ が O である場合などが挙げられる。なかでも、①と②の場合が好ましい。

【0010】

R¹ は (1) 水素原子または (2) 置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C₁ - 8 アルキル基を示し、なかでも (1) 水素原子または (2) 置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいヒドロキシル基および置換されていてもよい芳香族環基から成る群から選ばれる置換基で置換されている C₁ - 8 アルキル基が好ましい。

「C₁ - 8 アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの鎖状 C₁ - 8 アルキル基やシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの環状 C₃ - 8 アルキル基などが用いられる。なかでもメチル、エチルなどの C₁ - 3 アルキル基が好ましい。

「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、カルバモイル、モノ-C₁ - 6 アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ-C₁ - 6 アルキルカルバモイル基 (例、ジメチルカルバモイ

ル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、モノーまたはジ-
C 6-14 アリールカルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチル
カルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄
原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む
モノーまたはジ-5 ないし 7 員複素環カルバモイル基 (例、2-ピリジルカルバ
モイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニル
カルバモイル、3-チエニルカルバモイル等) などが用いられる。

「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、ヒドロキシ基、
置換されていてもよい C 1-6 アルコキシ基、置換されていてもよい C 6-14
アリールオキシ基、置換されていてもよい C 7-16 アラルキルオキシ基などが
用いられる。「置換されていてもよい C 1-6 アルコキシ基」、「置換されてい
てもよい C 6-14 アリールオキシ基」および「置換されていてもよい C 7-1
6 アラルキルオキシ基」としては、後述する置換基 A 群の「置換されていてもよ
い C 1-6 アルコキシ基」、「置換されていてもよい C 6-14 アリールオキシ
基」および「置換されていてもよい C 7-16 アラルキルオキシ基」と同様のも
のが用いられる。

【0011】

「置換されていてもよい芳香族環基」の「芳香族環基」としては、例えば、芳
香族炭化水素基、芳香族複素環基、芳香族縮合環基、芳香族縮合複素環基などが
用いられる。

「芳香族炭化水素基」としては、例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-
ビフェニル、4-ビフェニル、シクロオクタテトラエニルなどの C 6-14
アリール基が用いられる。

「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及
び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ない
し 14 員、好ましくは 5 ないし 10 員、より好ましくは 5 または 6 員の芳香族複
素環基が用いられる。具体的には、例えば、チエニル (例、2-チエニル、3-
チエニル)、フリル (例、2-フリル、3-フリル)、ピリジル (例、2-ピリ
ジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、チアゾリル (例、2-チアゾリル、4-

チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル)、ピラジニル、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル)などが用いられる。

「芳香族縮合環基」としては、ナフチル(例、1-ナフチル、2-ナフチル)、アンスリル(例、2-アンスリル、9-アンスリル)などのC₈-14芳香族縮合環基が用いられる。

「芳香族縮合複素環基」としては、例えば、3ないし11個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の2環または3環式の芳香族複素環基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の7ないし10員芳香族複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基が用いられる。具体的には、例えば、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)、インドリル(例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、(例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フラニル(例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)などが用いられる。

「芳香族環基」の「置換基」としては、後述する置換基A群から選ばれる置換基が用いられる。

【0012】

R¹としては、例えば、水素原子、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエ

チル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、3-インドールメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロヘキシルメチルなどが用いられ、なかでもヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-インドールメチル、メチル、イソブチルなどが好ましく、特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチルなどが好ましい。

【0013】

R²は(1)水素原子、(2)環状または鎖状のC₁-10アルキル基または(3)環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC₁-10アルキル基を示す。

環状のC₁-10アルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃-8シクロアルキル基などが用いられる。

鎖状のC₁-10アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノナニル、デカニルなどが用いられる。

環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC₁-10アルキル基としては、例えば、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなどのC₃-7シクロアルキル-C₁-3アルキル基などが用いられる。

R²としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、シクロヘキシルメチルなどが用いられ、なかでもメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが好ましく、特にイソプロピル、イソブチルなどが好ましい。

【0014】

R³は(1)置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC₁-8アルキル基、

(2)置換されていてもよい塩基性基を有し、さらに他の置換基を有していても

よいアラルキル基、

(3) 置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC₁ - 4 アルキル基、または

(4) 置換されていてもよい塩基性基を有している炭素数7以下の非芳香性複素環基を有し、さらに他の置換基を有していてもよいC₁ - 4 アルキル基を示す。

「置換されていてもよい塩基性基」としては、例えば、(1) 1または2個のC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アシル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、アセチル、プロピオニルなど) を有していてもよいグアニジノ基、(2) 1ないし3個のC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アシル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、アセチル、プロピオニルなど) を有していてもよいアミノ基、(3) 1または2個のC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アシル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、アセチル、プロピオニルなど) を有していてもよいグアニジノ基で置換されていてもよいC₁ - 6 アルキルカルボニル-アミノ基 (例、アセトアミド)、(4) 1ないし3個のC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アシル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、アセチル、プロピオニルなど) を有していてもよいアミノ基で置換されていてもよいC₁ - 6 アルキルカルボニル-アミノ基 (例、アセトアミド) などが用いられる。なかでも、グアニジノ、N-メチルグアニジノ、N, N-ジメチルグアニジノ、N, N'-ジメチルグアニジノ、N-エチルグアニジノ、N-アセチルグアニジノ、アミノ、N-メチルアミノ、N, N-ジメチルアミノ、アミノアセタミド、グアニジノアセタミド、アミジノなどが好ましい。

「置換されていてもよい塩基性基」以外の他の「他の置換基」としては、後述する置換基A群から選ばれる置換基が用いられる。

「C₁ - 8 アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどが用いられる。

「アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3

ーフェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチルなどのC₇-16アルキル基などが用いられる。

「炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃-7シクロアルキル基などが用いられる。

「炭素数7以下の非芳香性複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員非芳香族複素環基などが用いられる。具体的には、例えばピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、2-オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル）、ピペリジニル（例、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノなどが用いられる。

「C₁-4アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが用いられる。

R³としては、例えば、(1) 3-グアニジノプロピル、3-(N-メチルグアニジノ)プロピル、3-(N, N-ジメチルグアニジノ)プロピル、3-(N, N'-ジメチルグアニジノ)プロピル、3-(N-エチルグアニジノ)プロピル、3-(N-プロピルグアニジノ)プロピル、3-(N-アセチルグアニジノ)プロピル、4-グアニジノブチル、4-(N-メチルグアニジノ)ブチル、2-グアニジノエチル、2-(N-メチルグアニジノ)エチル、4-アミノブチル、4-(N-メチルアミノ)ブチル、4-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、3-アミノプロピル、2-アミノエチル、アミノメチル、アミノアセタミドメチル、グアニジノアセタミドメチル、2-(グアニジノカルボニル)エチル、(2) 4-グアニジノベンジル、4-アミノベンジル、(3) 4-グアニジノシクロヘキシルメチル、4-アミノシクロヘキシルメチル、(4) 1-アミジノピペリジン-4-イルメチルなどが用いられ、なかでも3-グアニジノプロピル、3-

(N-メチルグアニジノ) プロピル、3-(N, N-ジメチルグアニジノ) プロピル、3-(N, N'-ジメチルグアニジノ) プロピル、3-(N-エチルグアニジノ) プロピル、3-(N-プロピルグアニジノ) プロピル、3-(N-アセチルグアニジノ) プロピル、4-グアニジノブチル、4-(N-メチルグアニジノ) ブチル、2-グアニジノエチル、2-(N-メチルグアニジノ) エチル、4-アミノブチル、4-(N-メチルアミノ) ブチル、4-(N, N-ジメチルアミノ) ブチル、3-アミノプロピル、2-アミノエチル、4-アミノベンジル、アミノアセタミドメチル、グアニジノアセタミドメチルなどが好ましく、特に、3-グアニジノプロピル、3-(N-メチルグアニジノ) プロピル、3-(N, N-ジメチルグアニジノ) プロピル、3-(N, N'-ジメチルグアニジノ) プロピル、3-(N-エチルグアニジノ) プロピル、3-(N-アセチルグアニジノ) プロピル、4-グアニジノブチル、4-(N-メチルグアニジノ) ブチル、2-グアニジノエチル、4-アミノブチルなどが好ましい。

【0015】

R⁴は(1)置換されていてもよいC₆₋₁₂芳香族炭化水素基、

(2)置換されていてもよい、1ないし7個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族複素環基、

(3)置換されていてもよいC₈₋₁₄芳香族縮合環基、

(4)置換されていてもよい、3ないし11個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族縮合複素環基、

(5)置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基、および

(6)置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基、

から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基を示し、なかでも

(1)置換されていてもよいC₆₋₁₂芳香族炭化水素基、

(2)置換されていてもよい、1ないし7個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳

香族複素環基、

(3) 置換されていてもよい C₈₋₁₄ 芳香族縮合環基、

(4) 置換されていてもよい、3 ないし 11 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族縮合複素環基、

(5) 置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性環状炭化水素基、および

(6) 置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性複素環基、
から成る群から選ばれる置換基で置換されている C₁₋₄ アルキル基が好ましい。

【0016】

「C₁₋₄ アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが用いられる。

「C₆₋₁₂ 芳香族炭化水素基」としては、例えば、フェニル、シクロオクタテトラエニルなどが用いられる。

「1 ないし 7 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族複素環基」としては、例えば、1 ないし 7 個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員、好ましくは 5 ないし 10 員、より好ましくは 5 または 6 員の芳香族複素環基が用いられる。具体的には、例えばチエニル (例、2-チエニル、3-チエニル)、フリル (例、2-フリル、3-フリル)、ピリジル (例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、チアゾリル (例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル (例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル)、ピラジニル、ピリミジニル (例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル (例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル (例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル (例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、ピリダジニル (例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル (例、3-イソチアゾリル)、イソオキサゾリル (例、3-イソオキサゾリル) などが用いられる。

「C₈₋₁₄ 芳香族縮合環基」としては、例えば、ナフチル（例、1-ナフチル、2-ナフチル）、アンスリル（例、2-アンスリル、9-アンスリル）などが用いられる。

「3 ないし 11 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族縮合複素環基」としては、例えば、3 ないし 11 個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の 2 環または 3 環式の芳香族複素環基、または炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の 7 ないし 10 員芳香族複素架橋環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価の基が用いられる。具体的には、例えばキノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル）、イソキノリル（例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル）、インドリル（例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、（例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル）、ベンゾ[b]フラニル（例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル）などが用いられる。

「炭素数 7 以下の非芳香性環状炭化水素基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C₃₋₈ シクロアルキル基などが用いられる。

「炭素数 7 以下の非芳香性複素環基」としては、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、2-オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル）、ピペリジニル（例、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノなどの 1 ないし 7 個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の非芳香性複素環基な

どが用いられる。

【0017】

これら「C₆₋₁₂芳香族炭化水素基」、「1ないし7個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族複素環基」、「C₈₋₁₄芳香族縮合環基」、「3ないし11個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族縮合複素環基」、「炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基」および「炭素数7以下の非芳香性複素環基」の置換基としては、例えば、オキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等）、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル、置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール、置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ、置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ、メルカプト、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールチオ、置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、ホルミル、カルボキシ、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキルカルボニル（例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1-メチルシクロヘキシルカルボニル等）、C₆₋₁₄アリールカルボニル（例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル等）、C₇₋₁₆アラルキルカルボニル（例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等）、置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員複素環カルボニル（例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等）

、エステル化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいカルバモイル基、C₁－6アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等）、C₁－6アルキルスルフィニル（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等）、C₆－14アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等）、C₆－14アリールスルフィニル（例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等）、ホルミルアミノ、置換されていてもよいC₁－6アルキルカルボニルアミノ（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等）、置換されていてもよいC₃－8シクロアルキルカルボニルアミノ（例、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ等）、置換されていてもよいC₆－14アリールカルボニルアミノ（例、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ等）、置換されていてもよいC₁－6アルコキシカルボニルアミノ（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ等）、置換されていてもよいC₁－6アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等）、C₆－14アリールスルホニルアミノ（例、フェニルスルホニルアミノ、2-ナフチルスルホニルアミノ、1-ナフチルスルホニルアミノ等）、置換されていてもよいC₁－6アルキルカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロピオニルオキシ等）、置換されていてもよいC₆－14アリールカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、ナフチルカルボニルオキシ等）、置換されていてもよいC₁－6アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ等）、置換されていてもよいモノ-C₁－6アルキルカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ等）、置換されていてもよいジ-C₁－6アルキルカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ等）、置換されていてもよいモノまたはジ-C₆－14アリールカルバモイルオキシ（例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ等）、置換されていてもよい複素環基、スルホ、スルファモイル、スルフィナ

モイル、スルフェナモイル、またはこれらの置換基が2個以上（例、2～3個）結合した基などから選ばれる置換基（置換基A群）が用いられる。置換基の数は特に限定されないが、置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているともよい。

【0018】

置換基A群の「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、例えばC₁₋₆アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、C₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等）などが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル」の「C₁₋₆アルキル」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル」の「C₂₋₆アルケニル」としては、例えばビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル」の「C₂₋₆アルキニル」としては、例えば2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₃₋₈シクロアルキル」の「C₃₋₈シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール」の「C₆₋₁₄アリール」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンスリルなどが用いられ

る。

置換基A群の「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル」の「C₇₋₁₆アラルキル」としては、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチル)などが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」の「C₁₋₆アルコキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ」の「C₆₋₁₄アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシ」の「C₇₋₁₆アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」の「C₁₋₆アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールチオ」の「C₆₋₁₄アリールチオ」としては、例えばフェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオなどが用いられる。

置換基A群の「置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキルチオ」の「C₇₋₁₆アラルキルチオ」としては、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが用いられる。

【0019】

これら「低級アルキル基」、「低級アルケニル」、「低級アルキニル」、「C₃₋₈シクロアルキル」、「低級アルコキシ」、「C₆₋₁₄アリールオキシ」

、「C₇₋₁₆ アラルキルオキシ」、「低級アルキルチオ」、「C₆₋₁₄ アリールチオ」、「C₇₋₁₆ アラルキルチオ」の置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C₁₋₆ アルキルアミノ、モノーまたはジ- C₆₋₁₄ アリールアミノ、C₃₋₈ シクロアルキル、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆ アルキルチオ、C₁₋₆ アルキルスルフィニル、C₁₋₆ アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー C₁₋₆ アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等）、ジ- C₁₋₆ アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等）、モノーまたはジ- C₆₋₁₄ アリールカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等）、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含むモノーまたはジ- 5 ないし 7 員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等）などから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基が用いられる。

【0020】

置換基 A 群の「C₆₋₁₄ アリール基」および「C₇₋₁₆ アラルキル」の置換基としては、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、上記した置換されていてもよい C₂₋₆ 低級アルケニル、上記した置換されていてもよい C₂₋₆ アルキニル、上記した置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキル、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー C₁₋₆ アルキルカルバモイル、ジ- C₁₋₆ アルキルカルバモイル、モノーまたはジ- C₆₋₁₄ アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸

素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含むモノーまたはジ-5 ないし 7 員複素環カルバモイルなどから選ばれる 1 ないし 5 個の置換基が用いられる。

置換基 A 群の「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、上記した置換されていてもよい C₂₋₆ アルケニル、上記した置換されていてもよい C₂₋₆ アルキニル、上記した置換されていてもよい C₃₋₈ シクロアルキル、上記した置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリール、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、上記した置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリールチオ、上記した置換されていてもよい C₇₋₁₆ アラルキルチオ、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルフィニル、上記した置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリールスルフィニル、上記した置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル、上記した置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニル、上記したエステル化されていてもよいカルボキシル、カルバモイル、チオカルバモイル、モノー低級アルキルカルバモイル、ジ-低級アルキルカルバモイル、モノーまたはジ-C₆₋₁₄ アリールカルバモイル、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含むモノーまたはジ-5 ないし 7 員複素環カルバモイルなどで置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員（単環、2 環または 3 環式）複素環基、好ましくは (i) 5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）芳香族複素環基、(ii) 5 ないし 10 員非芳香族複素環基または (iii) 7 ないし 10 員複素架橋環から任意の 1 個の水素原子を除いてできる 1 価の基などが用いられ、なかでも 5 員芳香族複素環基が好ましく用いられる。具体的には、例えばチエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、フリル（例、2-フリル、3-フリル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル）、キノリル（例、2-キノリル

ル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)、ピラジニル、ピリミジニル(例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、ピロリル(例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、ピリダジニル(例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、イソチアゾリル(例、3-イソチアゾリル)、イソオキサゾリル(例、3-イソオキサゾリル)、インドリル(例、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、2-ベンゾチアゾリル、ベンゾ[b]チエニル、(例、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フラニル(例、2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)などの芳香族複素環基、例えばピロリジニル(例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル)、オキサゾリジニル(例、2-オキサゾリジニル)、イミダゾリニル(例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、ピペリジニル(例、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリノ、チオモルホリノなどの非芳香族複素環基などが用いられる。

【0021】

置換基A群の「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、上記した置換されていてもよいC₁-6アルキル、置換されていてもよいC₂-6アルケニル、置換されていてもよいC₂-6アルキニル、置換されていてもよいC₃-8シクロアルキル、置換されていてもよいC₆-14アリアル、置換されていてもよい複素環基などで置換されていてもよいカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えばカルバモイル、チオカルバモイル、モノ-C₁-6アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、ジ-C₁-6アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等)、C₁-6アルキル(C₁-6アルコキシ)カルバモイル(例、メチル(メトキシ)カルバモイル、エチル(メトキシ)カルバモイル)、

モノーまたはジ- C_6-14 アリールカルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等)、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含むモノーまたはジ-5 ないし 7 員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等)、5 ないし 7 員の環状カルバモイル (例、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミノカルボニル) などが用いられる。

置換基 A 群の「置換されていてもよいアミノ」としては、上記した置換されていてもよい C_1-6 アルキル、上記した置換されていてもよい C_2-6 アルケニル、上記した置換されていてもよい C_2-6 アルキニル、上記した置換されていてもよい C_3-8 シクロアルキル、上記した置換されていてもよい C_6-14 アリール、上記した置換されていてもよい C_1-6 アルコキシなどから選ばれる 1 または 2 個の基で置換されていてもよいアミノが用いられる。

より好ましくは、「 C_6-12 芳香族炭化水素基」、「1 ないし 7 個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族複素環基」、「 C_8-14 芳香族縮合環基」、「3 ないし 11 個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族縮合複素環基」、「炭素数 7 以下の非芳香性環状炭化水素基」および「炭素数 7 以下の非芳香性複素環基」の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_1-6 アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_1-6 アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノなどが好ましい。

【0022】

R^4 としては、例えば、

(1) ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、3, 4-ジクロロベンジル、ペンタフルオロベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-アミノベンジル、4-ニトロ

ベンジル、4-シアノベンジル、フェネチルなどの「置換されていてもよいC₆-12芳香族炭化水素基を有しているC₁-4アルキル基」、

(2) 2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、4-チアゾリルメチルなどの「置換されていてもよい、1ないし7個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族複素環基を有しているC₁-4アルキル基」、

(3) 1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、インデン-2-イルメチルなどの「置換されていてもよいC₈-14芳香族縮合環基を有しているC₁-4アルキル基」、

(4) 3-インドールメチル、1-ホルミルインドール-3-イルメチル、3-ベンゾ[b]チエニルメチル、2-キノリルメチルなどの「置換されていてもよい、3ないし11個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族縮合複素環基を有するC₁-4アルキル基」、

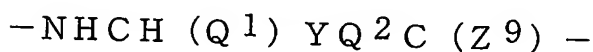
(5) シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、インダン-2-イルメチルなどの「置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基を有するC₁-4アルキル基」、

(6) 4-ピペリジニルメチル、テトラヒドロフルフリル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、インドリン-3-イルなどの「置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基を有するC₁-4アルキル基」などが用いられ、なかでもベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-アミノベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、4-シアノベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、3,4-ジクロロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、ペンタフルオロベンジル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、3-インドールメチル、1-ホルミルインドール-3-イルメチル、3-ベンゾ[b]チエニルメチル、2-キノリルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェネチルなどが好ま

しく、特にベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-アミノベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル、4-シアノベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、3,4-ジクロロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、ペンタフルオロベンジル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、3-インドールメチル、3-ベンゾ[b]チエニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、シクロヘキシルメチルなどが好ましい。

【0023】

Xは式



(式中、各記号は前記と同意義を示す)で表わされる基を示す。

- Q^1 は(1)置換されていてもよい C_{6-12} 芳香族炭化水素基、
 (2)置換されていてもよい、1ないし7個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族複素環基、
 (3)置換されていてもよい C_{8-14} 芳香族縮合環基、
 (4)置換されていてもよい、3ないし11個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族縮合複素環基、
 (5)置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基、および
 (6)置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基、
 から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を示し、 R^4 と同様のものが用いられる。

【0024】

Q^1 としては、

- (1) ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、3,4-ジクロロベンジル、ペンタフルオロベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-アミノベンジル、4-ニトロ

ベンジル、4-シアノベンジル、フェネチルなどの「置換されていてもよいC₆-12芳香族炭化水素基を有しているC₁-4アルキル基」、

(2) 2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、4-チアゾリルメチルなどの「置換されていてもよい、1ないし7個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族複素環基を有しているC₁-4アルキル基」、

(3) 1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、インデン-2-イルメチルなどの「置換されていてもよいC₈-14芳香族縮合環基を有しているC₁-4アルキル基」、

(4) 3-インドールメチル、1-ホルミルインドール-3-イルメチル、3-ベンゾ[b]チエニルメチル、2-キノリルメチルなどの「置換されていてもよい、3ないし11個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる5ないし14員芳香族縮合複素環基を有するC₁-4アルキル基」、

(5) シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、インダン-2-イルメチルなどの「置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基を有するC₁-4アルキル基」、

(6) 4-ピペリジニルメチル、テトラヒドロフルフリル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロピラン-3-イル、インドリン-3-イルなどの「置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基を有するC₁-4アルキル基」などが用いられ、なかでもシクロヘキシルメチル、ベンジル、4-フルオロベンジル、4-ヒドロキシベンジル、ペンタフルオロベンジル、2-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが好ましく、特にベンジル、4-フルオロベンジル、シクロヘキシルメチルなどが好ましい。

【0025】

Q²は(1)カルバモイル基およびヒドロキシ基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁-4アルキル基で置換されていてもよいCH₂、

(2) カルバモイル基およびヒドロキシ基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい NH または (3) O を示す。

「 C_{1-4} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが用いられる。

Q^2 としては、 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(CH_2OH)$ 、NH などが好ましい。

【0026】

Y は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、式 $-CONH-$ 、 $-CSNH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ または $-CH_2CH_2-$ で表わされる基を示す。

「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

Y としては、式 $-CONH-$ 、 $-CSNH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-CH_2NH-$ で表される基が好ましい。

Z^9 は水素原子、O または S を示し、なかでも O、S が好ましい。

【0027】

P は (1) 水素原子、

(2) 配列番号: 1 で表わされるアミノ酸配列 (ヒトメタスチンの 54 アミノ酸残基) の第 1~48 番目のアミノ酸配列の C 末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基、

(3) 式 $J^1-J^2-C(J^3)(Q^3)Y^1C(J^4)(Q^4)Y^2C(J^5)(Q^5)Y^3C(J^6)(Q^6)C(Z^{10})-$

(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表わされる基、

(4) 式 $-J^1-J^2-C(J^7)(Q^7)Y^2C(J^8)(Q^8)Y^3C(J^9)(Q^9)C(Z^{10})-$

(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表わされる基、

(5) 式 $J^1-J^2-C(J^{10})(Q^{10})Y^3C(J^{11})(Q^{11})C$

(Z 1 0) -

(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表わされる基、

(6) 式 $J^1 - J^2 - C(J^1 2) (Q^1 2) C(Z^1 0) -$

(式中、各記号は前記と同意義を示す) で表わされる基、または

(7) 式 $J^1 -$ (J^1 は前記と同意義を示す) で表わされる基を示す。

【 0 0 2 8 】

「配列番号: 1 で表わされるアミノ酸配列の第 1 ~ 4 8 番目のアミノ酸配列の C 末端側から任意の連続したまたは不連続に結合したアミノ酸残基」としては、
具体的には、

(1) Asn

(2) Trp Asn、

(3) Asn Trp Asn、

(4) Tyr Asn Trp Asn、

(5) Asn Tyr Asn Trp Asn、

(6) Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(7) Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(8) Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(9) Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(10) Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(11) Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(12) Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(13) Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(14) Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(15) Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(16) Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(17) Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(18) Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

- (19) Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (20) Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (21) Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (22) Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (23) Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (24) Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (25) Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (26) His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (27) Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (28) Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (29) Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (30) Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (31) Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (32) Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、
- (33) Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gl

y Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(34) Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(35) Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(36) Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(37) Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(38) Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(39) Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(40) Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(41) Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(42) Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(43) Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Ly

s Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(44) Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(45) Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(46) Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(47) Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn、

(48) Gly Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asnが用いられる。

【0029】

J¹は、(a) 水素原子または (b) 置換基を有していてもよい環基で置換されていてもよい、(i) C₁—15 アシル基、(ii) C₁—15 アルキル基、(iii) カルバモイル基、(iv) C₁—15 アルキルカルバモイル基、(v) C₁—15 アルカノイルカルバモイル基、(vi) アミノカルバモイル基、(vii) C₁—15 アルキルアミノカルバモイル基、(viii) オキシカルボニル基、(ix) C₁—15 アルコキシカルボニル基、(x) スルホニル基、(xi) アミジノ基、(xii) C₁—15 アルキルアミジノ基、(xiii) C₁—15 アシルアミジノ基、(xiv) C₁—15 アルキルスルホニル基または (xv) オキサリル基を示す。

「環基」としては、例えば、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」、「置換されていてもよい芳香族縮合環基」、「置換されていてもよい芳香族縮合複素環基」、「置換されていてもよい非芳香性環状炭化水素基」、「置換されていてもよい非芳香性複素環基」などが

用いられ、「芳香族炭化水素基」、「芳香族複素環基」、「芳香族縮合環基」、「芳香族縮合複素環基」としては、前記と同様のものが用いられる。

「非芳香性環状炭化水素基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃—8シクロアルキル基などが用いられる。

「非芳香性複素環基」としては、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル）、オキサゾリジニル（例、2-オキサゾリジニル）、イミダゾリニル（例、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル）、ピペリジニル（例、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノなどの1ないし7個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香性複素環基などが用いられる。

「環基」が有していてもよい置換基としては、前記した置換基A群の置換基と同様のものが用いられる。

【0030】

「C₁—15アシル基」としては、例えば、ホルミル、C₁—14アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等などのC₁—6アルキルカルボニル）などが用いられる。

「C₁—15アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノナニル、デカニルなどが用いられる。

「C₁—15アルキルカルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、1-ピペリジニルカルボニルなどのモノ、ジ—C₁—6アルキルカルバモイル基またはC₁—6アルケンジイルカルバモイル基などが用いられる。

「C₁—15 アルカノイルカルバモイル基」としては、例えば、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル、ピバロイルカルバモイルなどのC₁—6 アルキルカルボニルカルバモイル基などが用いられる。

「C₁—15 アルキルアミノカルバモイル基」としては、例えば、メチルアミノカルバモイル、エチルアミノカルバモイル、ジメチルアミノカルバモイル、ジエチルアミノカルバモイル、エチルメチルアミノカルバモイル、ピペリジン—1—イルカルバモイルなどのモノ、ジ—C₁—6 アルキルアミノカルバモイル基またはモノ、ジ—C₁—6 アルケンアミノカルバモイル基などが用いられる。

「C₁—15 アルコキシカルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどのC₁—6 アルコキシカルボニル基などが用いられる。

「C₁—15 アルキルアミジノ基」としては、例えば、メチルアミジノ、エチルアミジノ、プロピルアミジノ、イソプロピルアミジノ、ブチルアミジノ、イソブチルアミジノ、sec-ブチルアミジノ、tert-ブチルアミジノ、ペンチルアミジノ、イソペンチルアミジノ、ネオペンチルアミジノ、ヘキシルアミジノ、ヘプチルアミジノ、オクチルアミジノ、ノナニルアミジノ、デカニルアミジノなどが用いられ、なかでもC₁—6 アルキルアミジノ基が好ましい。

「C₁—15 アシルアミジノ基」としては、アセチルアミジノ、プロピオニルアミジノ、ピバロイルアミジノなどのC₁—6 アルキル—カルボニル—アミジノ基などが用いられる。

「C₁—15 アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁—6 アルキルスルホニルなどが用いられる。

【0031】

(i) 環基で置換されていてもよいC₁—15 アシル基としては、(i) C₁—14 アルキル—カルボニル (例、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等などのC₁—6 アルキル—カルボニル)、(ii) C₃—8 シクロアルキル—カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、1—メチル—シクロヘキシル—カルボニル等)、(iii) C₆—14 アリール—カルボニル (例、ベンゾイル、1—ナフトイル、2—ナフトイル等

)、C₇₋₁₆ アラルキルカルボニル (例、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル等)、(iv) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の単環式複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル等)、(v) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の単環式複素環-C₁₋₆ アルキルカルボニル (例、3-ピリジルアセチル、4-ピリジルアセチル、2-チエニルアセチル、2-フリルアセチル、モルホリノアセチル、チオモルホリノアセチル、ピペリジン-2-アセチル、ピロリジン-2-イルアセチル等)、(vi) 3ないし11個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員 (好ましくは5ないし10員) の2環または3環式の芳香族複素環カルボニル (例えば、2-インドールカルボニル、3-インドールカルボニル、2-キノリルカルボニル、1-イソキノリルカルボニル、2-ベンゾ [b] チエニルカルボニル、2-ベンゾ [b] フラニルカルボニル等)、(vii) 3ないし11個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員 (好ましくは5ないし10員) の2環または3環式の芳香族複素環-C₁₋₆ アルキルカルボニル (例えば、2-インドールアセチル、3-インドールアセチル、2-キノリルアセチル、1-イソキノリルアセチル、2-ベンゾ [b] チエニルアセチル、2-ベンゾ [b] フラニルアセチル等) などが用いられ、なかでもアセチル、2-インドールカルボニル、3-インドールカルボニル、3-インドールアセチル、3-インドールプロピオニル、2-インドリンカルボニル、3-フェニルプロピオニル、ジフェニルアセチル、2-ピリジンカルボニル、3-ピリジンカルボニル、4-ピリジンカルボニル、1-ピリジニオアセチル、2-ピリジンアセチル、3-ピリジンアセチル、4-ピリジンアセチル、3-(1-ピリジニオ) プロピオニル、3-(ピリジン-2-イル) プロピオニル、3-(ピリジン-3-イル) プロピオニル、3-(ピリジン-4-イル) プロピ

オニル、4-イミダゾールアセチル、シクロヘキサンカルボニル、1-ピペリジンアセチル、1-メチル-1-ピペリジニオアセチル、4-ピペリジンカルボニル、2-ピリミジンカルボニル、4-ピリミジンカルボニル、5-ピリミジンカルボニル、2-ピリミジンアセチル、4-ピリミジンアセチル、5-ピリミジンアセチル、3-(ピリミジン-2-イル)プロピオニル、3-(ピリミジン-4-イル)プロピオニル、3-(ピリミジン-5-イル)プロピオニル、ブタノイル、ヘキサノイル、オクタノイル、D-グルクロニル、アミノ-(4-ヒドロキシフェニル)アセチル)などが好ましく用いられる。

(ii) 環基で置換されていてもよいC₁-15アルキル基としては、例えば、
(i) C₁-15アルキル(例、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノナニル、デカニル)、
(ii) C₇-15アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等)、
(iii) 炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の単環式複素環-C₁-6アルキル基(例、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、フルフリル等)、
(iv) 3ないし11個の炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の2環または3環式の芳香族複素環-C₁-6アルキル基(例えば、2-インドールメチル、3-インドールメチル、3-(インドール-3-イル)プロピル、2-キノリルメチル、1-イソキノリルメチル、2-ベンゾ[b]チエニルメチル、2-ベンゾ[b]フラニルメチル等)などが用いられ、なかでもメチル、エチル、ベンジル、3-(インドール-3-イル)プロピルなどが好ましく用いられる。

(iii) 環基で置換されていてもよいカルバモイル基としては、カルバモイル、フェニルカルバモイルなどが用いられる。

(iv) 環基で置換されていてもよいC₁-15アルキルカルバモイル基としては、2-(インドール-3-イル)エチルカルバモイルなどが用いられる。

(v) 環基で置換されていてもよいC₁-15アルカノイルカルバモイル基とし

ては、イソブチリルカルバモイルなどが用いられる。

(vi) 環基で置換されていてもよいアミノカルバモイル基としては、フェニルアミノカルバモイルなどが用いられる。

(vii) 環基で置換されていてもよい C₁ - C₁₅ アルキルアミノカルバモイル基としては、ピペリジン-1-イルカルバモイルなどが用いられる。

(viii) 環基で置換されていてもよいオキシカルボニル基としては、フェノキシカルボニルなどが用いられる。

(ix) 環基で置換されていてもよい C₁ - C₁₅ アルコキシカルボニル基としては、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなどが用いられる。

(x) 環基で置換されていてもよいスルホニル基としては、トシルなどが用いられる。

(xi) 環基で置換されていてもよいアミジノ基としては、アミジノなどが用いられる。

(xii) 環基で置換されていてもよい C₁ - C₁₅ アルキルアミジノ基としては、N-メチルアミジノなどが用いられる。

(xiii) 環基で置換されていてもよい C₁ - C₁₅ アシルアミジノ基としては、N-アセチルアミジノなどが用いられる。

(xiv) 環基で置換されていてもよい C₁ - C₁₅ アルキルスルホニル基としては、ベンジルスルホニルなどが用いられる。

(xv) 環基で置換されていてもよいオキサリル基としては、フェニルオキサリルなどが用いられる。

上記した中でも、J¹としては、水素原子、アセチル、3-インドールカルボニル、3-(インドール-3-イル)プロピオニル、3-フェニルプロピオニル、ジフェニルアセチル、3-(ピリジン-3-イル)プロピオニル、4-イミダゾールアセチル、シクロヘキサンカルボニル、1-ピペリジンアセチル、1-メチル-1-ピペリジニオアセチル、4-ピペリジンカルボニル、ヘキサノイル、アミノ-(4-ヒドロキシフェニル)アセチル、D-グルクロニル、2-(インドール-3-イル)エチルカルバモイル、tert-ブチルオキシカルボニル、9-

フルオレニルメトキシカルボニル、アミジノなどが好ましく用いられ、なかでも水素原子、アセチル、3-インドールカルボニル、3-(インドール-3-イル)プロピオニル、3-フェニルプロピオニル、3-(ピリジン-3-イル)プロピオニル、4-イミダゾールアセチル、シクロヘキサンカルボニル、ヘキサノイル、アミノ-(4-ヒドロキシフェニル)アセチル、2-(インドール-3-イル)エチルカルバモイル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、アミジノなどが好ましい。

【0032】

J²は(1) C₁-6アルキル基で置換されていてもよいNH、(2) C₁-6アルキル基で置換されていてもよいCH₂、(3) Oまたは(4) Sを示す。

「C₁-6アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが用いられる。

J²としては、NHが好ましい。

J³~J¹²はそれぞれ水素原子またはC₁-3アルキル基を示す。

「C₁-3アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが用いられる。

J³としては、水素原子が好ましい。

J⁴としては、水素原子が好ましい。

J⁵としては、水素原子が好ましい。

J⁶としては、水素原子が好ましい。

J⁷としては、水素原子が好ましい。

J⁸としては、水素原子が好ましい。

J⁹としては、水素原子が好ましい。

J¹⁰としては、水素原子が好ましい。

J¹¹としては、水素原子が好ましい。

J¹²としては、水素原子が好ましい。

【0033】

Q³~Q¹²はそれぞれ、

- (1) 置換されていてもよい C_{6-12} 芳香族炭化水素基、
- (2) 置換されていてもよい、1 ないし 7 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族複素環基、
- (3) 置換されていてもよい C_{8-14} 芳香族縮合環基、
- (4) 置換されていてもよい、3 ないし 11 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族縮合複素環基、
- (5) 置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性環状炭化水素基、
- (6) 置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性複素環基、
- (7) 置換されていてもよいアミノ基、
- (8) 置換されていてもよいグアニジノ基、
- (9) 置換されていてもよいヒドロキシル基、
- (10) 置換されていてもよいカルボキシル基、
- (11) 置換されていてもよいカルバモイル基、および
- (12) 置換されていてもよいスルフヒドリル基

から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基を示す。

特に、 $Q^3 \sim Q^6$ としては、

- (1) 置換されていてもよい C_{6-12} 芳香族炭化水素基、
- (2) 置換されていてもよい、1 ないし 7 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族複素環基、
- (3) 置換されていてもよい C_{8-14} 芳香族縮合環基、
- (4) 置換されていてもよい、3 ないし 11 個の炭素原子と、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族縮合複素環基、
- (5) 置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性環状炭化水素基、
- (6) 置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性複素環基、
- (7) 置換されていてもよいアミノ基、

- (8) 置換されていてもよいグアニジノ基、
- (9) 置換されていてもよいヒドロキシル基、
- (10) 置換されていてもよいカルボキシル基、
- (11) 置換されていてもよいカルバモイル基、および
- (12) 置換されていてもよいスルフヒドリル基

から成る群から選ばれる置換基を有する C₁ - 4 アルキル基が好ましい。

「置換されていてもよい C₆ - 12 芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい 1 ないし 7 個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族複素環基」、「置換されていてもよい C₈ - 14 芳香族縮合環基」、「置換されていてもよい 3 ないし 11 個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族縮合複素環基」、「置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性環状炭化水素基」および「置換されていてもよい炭素数 7 以下の非芳香性複素環基」としては、前記と同様のものが用いられる。

【0034】

(1) 置換されていてもよい C₆ - 12 芳香族炭化水素基を有している C₁ - 4 アルキル基としては、例えばベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、4-アミノベンジルなどが用いられる。

(2) 置換されていてもよい 1 ないし 7 個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香族複素環基を有している C₁ - 4 アルキル基としては、例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、4-イミダゾールメチルなどが用いられる。

(3) 置換されていてもよい C₈ - 14 芳香族縮合環基を有している C₁ - 4 アルキル基としては、例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチルなどが用いられる。

(4) 置換されていてもよい 3 ないし 11 個の炭素原子と窒素原子、酸素原子および硫黄原子から成る群から選ばれるヘテロ原子とからなる 5 ないし 14 員芳香

族縮合複素環基を有しているC₁－4アルキル基としては、例えば、3－インドールメチル、1－ホルミルインドール－3－イルメチル、2－キノリルメチルなどが用いられる。

(5) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性環状炭化水素基を有しているC₁－4アルキル基としては、例えば、シクロヘキシルメチルなどが用いられる。

(6) 置換されていてもよい炭素数7以下の非芳香性複素環基を有しているC₁－4アルキル基としては、例えば、ピペリジン－1－イルメチルなどが用いられる。

(7) 置換されていてもよいアミノ基を有しているC₁－4アルキル基としては、例えば、2－アミノエチル、3－アミノプロピル、4－アミノブチル、4－アセタミドブチルなどが用いられる。

(8) 置換されていてもよいグアニジノ基を有しているC₁－4アルキル基としては、例えば、3－グアニジノプロピル、3－(N－トシル)グアニジノプロピルなどが用いられる。

(9) 置換されていてもよいヒドロキシル基を有しているC₁－4アルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル、1－ヒドロキシエチル、ベンジルオキシメチルなどが用いられる。

(10) 置換されていてもよいカルボキシル基を有しているC₁－4アルキル基としては、例えば、カルボキシルメチル、2－カルボキシルエチル、ベンジルオキシカルボニルメチルなどが用いられる。

(11) 置換されていてもよいカルバモイル基を有しているC₁－4アルキル基としては、例えば、カルバモイルメチル、2－カルバモイルエチル、キサンチルカルバモイルなどが用いられる。

(12) 置換されてもよいスルフヒドリル基を有しているC₁－4アルキル基としては、例えば、スルフヒドリルメチル、2－(メチルスルフヒドリル)エチルなどが用いられる。

(13) 無置換のC₁－4アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが用

いられる。

【0035】

Q³としては、4-ヒドロキシベンジル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、メチル、イソブチル、ヒドロキシメチル、カルボキシメチル、4-アミノブチルなどが好ましく用いられ、特に、4-ヒドロキシベンジル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチルなどが好ましく用いられる。

Q⁴としては、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、4-ヒドロキシベンジル、4-イミダゾールメチル、イソブチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、カルボキシメチル、4-アミノブチルなどが好ましく用いられ、特に、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、4-ヒドロキシベンジルなどが好ましく用いられる。

Q⁵としては、ベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、4-アミノベンジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、3-インドールメチル、1-ホルミルインドール-3-イルメチル、2-キノリルメチル、シクロヘキシルメチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、カルボキシメチル、4-アミノブチルなどが好ましく用いられ、特に、ベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、4-アミノベンジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、3-インドールメチル、2-キノリルメチル、シクロヘキシルメチル、1-ヒドロキシエチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチルなどが好ましく用いられる。

Q⁶としては、メチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチルなどが好ましく用いられ、特に、カルバモイルメチルなどが好ましく用いられる。

Q⁷としては、4-ヒドロキシベンジル、カルバモイルメチル、3-ピリジルメチルなどが好ましく用いられ、特に、4-ヒドロキシベンジルなどが好ましく用いられる。

Q⁸としては、ベンジル、4-ピリジルメチル、2-ナフチルメチル、3-インドールメチル、ヒドロキシメチル、シクロヘキシルメチル、sec-ブチル、1-ヒドロキシエチルなどが好ましく用いられ、特に、4-ピリジルメチル、3-インドールメチル、sec-ブチルなどが好ましく用いられる。

Q⁹としては、カルバモイルメチルなどが好ましく用いられる。

Q¹⁰としては、4-ヒドロキシベンジル、3-インドールメチル、メチル、1-ヒドロキシエチル、3-グアニジノプロピルなどが好ましく用いられ、特に、3-インドールメチルなどが好ましく用いられる。

Q¹¹としては、カルバモイルメチルなどが好ましく用いられる。

Q¹²としては、カルバモイルメチルなどが好ましく用いられる。

【0036】

Y¹~Y³はそれぞれ式-CONJ¹³-, -CSNJ¹³-, -CJ¹⁴NJ¹³-または-NJ¹³CO- (J¹³およびJ¹⁴は前記と同意義を示す)で示される基を示す。

J¹³およびJ¹⁴はそれぞれ水素原子またはC₁₋₃アルキル基を示す。

「C₁₋₃アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが用いられる。

J¹³としては、水素原子が好ましい。

J¹⁴としては、水素原子が好ましい。

Y¹としては、式-CONH-, または-CH₂NH-で示される基などが好ましい。

Y²としては、式-CONH-, または-CH₂NH-で示される基などが好ましい。

Y³としては、式-CONH-で示される基などが好ましい。

Y⁴としては、式-CONH-, または-CH₂NH-で示される基などが好ましい。

【0037】

J³とQ³、J⁴とQ⁴、J⁵とQ⁵、J⁶とQ⁶、J⁷とQ⁷、J⁸とQ⁸、J⁹とQ⁹、J¹⁰とQ¹⁰、J¹¹とQ¹¹、J¹²とQ¹²が結合するこ

とで環を形成してもよい。この場合、C (J 3) (Q 3)、C (J 4) (Q 4)、C (J 5) (Q 5)、C (J 6) (Q 6)、C (J 7) (Q 7)、C (J 8) (Q 8)、C (J 9) (Q 9)、C (J 10) (Q 10)、C (J 11) (Q 11) または C (J 12) (Q 12) で、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピペリジンなどを形成する。

J 2 と Q 3、Y 1 と Q 4、Y 2 と Q 5、Y 3 と Q 6、J 2 と Q 7、Y 2 と Q 8、Y 3 と Q 9、J 2 と Q 10、Y 3 と Q 11、J 2 と Q 12 が結合することで環を形成してもよい。

J 2 と Q 3、J 2 と Q 7、J 2 と Q 10、J 2 と Q 12 が結合して環を形成する場合、J 2 - C (J 3) (Q 3)、J 2 - C (J 7) (Q 7)、J 2 - C (J 10) (Q 10)、J 2 - C (J 12) (Q 12) で、例えば、ピロリジン、ピペリジン、チアゾリジンを形成する。

Y 1 と Q 4、Y 2 と Q 5、Y 3 と Q 6、Y 2 と Q 8、Y 3 と Q 9、Y 3 と Q 11 が結合して環を形成する場合、Y 1 C (J 4) (Q 4)、Y 2 C (J 5) (Q 5)、Y 3 C (J 6) (Q 6)、Y 2 C (J 8) (Q 8)、Y 3 C (J 9) (Q 9)、Y 3 C (J 11) (Q 11) で、例えば、ピロリジン-2-カルボニル、ピペリジン-2-カルボニル、チアゾリジン-4-カルボニルを形成する。

【0038】

式 J 1 - J 2 - C (J 3) (Q 3) Y 1 C (J 4) (Q 4) Y 2 C (J 5) (Q 5) Y 3 C (J 6) (Q 6) C (J 10) で表わされる基としては、例えば、

Tyr Asn Trp Asn-

Tyr Asn Trp D-Asn-

Tyr Asn D-Trp Asn-

Tyr D-Asn Trp Asn-

D-Tyr Asn Trp Asn-

Tyr Lys Trp Asn-

Tyr Asp Trp Asn-

Tyr Tyr Trp Asn-

Tyr Leu Trp Asn-

Tyr Asn Ala Asn-、
Tyr Asn Leu Asn-、
Tyr Asn Ser Asn-、
Tyr Asn Asp Asn-、
Tyr Asn Lys Asn-、
Ala Asn Trp Asn-、
Leu Asn Trp Asn-、
Ser Asn Trp Asn-、
Asp Asn Trp Asn-、
Lys Asn Trp Asn-、
Tyr Asn Trp(For) Asn-、
D-Tyr Asn D-Trp Asn-、
D-Tyr Asn Ala Asn-、
D-Tyr Asn Ser Asn-、
D-Tyr Asn Cha Asn-、
D-Tyr Asn Thr Asn-、
D-Tyr Asn Ile Asn-、
D-Tyr Gln Trp Asn-、
D-Tyr Thr Trp Asn-、
D-Tyr Asn Val Asn-、
D-Tyr D-Asn Trp Asn-、
D-Tyr D-Asn D-Trp Asn-、
D-Tyr Asn Phe Asn-、
D-Tyr Asn Nal(1) Asn-、
D-Tyr Asn Nal(2) Asn-、
D-Tyr Asn Phe(2Cl) Asn-、
D-Tyr Asn Phe(3Cl) Asn-、
D-Tyr Asn Phe(4Cl) Asn-、
D-Tyr Asn Phe(4NH₂) Asn-、

D-Tyr Asn Pya(3) Asn-、
 D-Tyr D-Asn Phe Asn-、
 D-Tyr D-Asn Cha Asn-、
 D-Tyr D-Asn Thr Asn-、
 D-Tyr Asn Pya(2) Asn-、
 D-Tyr Asn Pya(4) Asn-、
 D-Tyr D-Ser Trp Asn-、
 D-Tyr D-His Trp Asn-、
 D-Pya(3) D-Asn Cha Asn-、
 D-Pya(3) D-Tyr Cha Asn-、
 TyrΨ(CH₂NH)Asn Trp Asn-、
 D-Tyr AsnΨ(CH₂NH)Trp Asn-、
 TyrΨ(CH₂NH)Asn D-Trp Asn-、
 D-Tyr Asn Ala(2-Qui) Asn-、
 D-Tyr Asn D-Pya(4) Asn-、
 D-Tyr D-Asn Pya(4) Asn-、
 Tyr D-Asn Cha Asn-、
 D-Tyr D-Asn Thr Asn-、
 D-Tyr D-Asn Pya(4) Asn-などが好ましい。

..... 【 0 0 3 9 】

式 J 1 - J 2 - C (J 7) (Q 7) Y 2 C (J 8) (Q 8) Y 3 C (J 9) (Q
 9) C (Z 1 0) - で表わされる基としては、例えば、

Fmoc Asn Trp Asn-、
 D-Asn Trp Asn-、
 D-Tyr Trp Asn-、
 D-Tyr D-Trp Asn-、
 D-Tyr Ser Asn-、
 D-Tyr Thr Asn-、
 D-Tyr Ile Asn-、

D-Tyr Phe Asn-、
D-Tyr Nal(2) Asn-、
D-Pya(3) Phe Asn-、
D-Pya(3) Trp Asn-、
D-Tyr D-Pya(4) Asn-、
D-Asn Cha Asn-

などが好ましい。

式 $J^1 - J^2 - C(J^1 0)(Q^1 0)Y^3 C(J^1 1)(Q^1 1)C(Z^1 0)$ - で表わされる基としては、例えば、

Fmoc Trp Asn-、
Boc Tyr Asn-、
Tyr Asn-、
D-Trp Asn-、
Ac Trp Asn-、
Amidino Trp Asn-、
Ac Ala Asn-、
Ac Arg Asn-、
Ac Thr Asn-などが好ましい。

式 $J^1 - J^2 - C(J^1 2)(Q^1 2)C(Z^1 0)$ - で表わされる基としては、

Fmoc Asn-、
3-(Indol-3-yl)propionyl Asn-、
3-Indolecarbonyl Asn-、
3-Indoleacetyl Asn-、
4-(Indol-3-yl)butyryl Asn-、
Diphenylacetyl Asn-、
Hexanoyl Asn-、
Cyclohexanecabonyl Asn-、
2-(Indol-3-yl)ethylcabamoyl Asn-、

3-Pyridylpropionyl Asn-、
4-Imidzoleacetyl Asn-、
Piperidinecarbonyl Asn-、
1-Piperidineacetyl Asn-、
1-Methyl-1-piperidinioacetyl Asn-、
1-Pyridinioacetyl Asn-、
D-Glucronyl Asn-などが好ましい。

式 J¹ で表わされる基としては、例えば、水素原子などが好ましい。

【0040】

本発明のメタスチン誘導体 (I) としては、前記した各記号の基を任意に組み合わせた全ての化合物が好ましく用いられるが、なかでも後述する表 1～11 に記載の化合物が好適である。

ただし、本発明のメタスチン誘導体 (I) は、配列番号: 1 で表わされるアミノ酸配列の第 1～54 番目、第 2～54 番目、第 3～54 番目、第 4～54 番目、第 5～54 番目、第 6～54 番目、第 7～54 番目、第 8～54 番目、第 9～54 番目、第 10～54 番目、第 11～54 番目、第 12～54 番目、第 13～54 番目、第 14～54 番目、第 15～54 番目、第 16～54 番目、第 17～54 番目、第 18～54 番目、第 19～54 番目、第 20～54 番目、第 21～54 番目、第 22～54 番目、第 23～54 番目、第 24～54 番目、第 25～54 番目、第 26～54 番目、第 27～54 番目、第 28～54 番目、第 29～54 番目、第 30～54 番目、第 31～54 番目、第 32～54 番目、第 33～54 番目、第 34～54 番目、第 35～54 番目、第 36～54 番目、第 37～54 番目、第 38～54 番目、第 39～54 番目、第 40～54 番目、第 41～54 番目、第 42～54 番目、第 43～54 番目、第 44～54 番目、第 45～54 番目、第 46～54 番目、第 47～54 番目、第 48～54 番目または第 49～54 番目のアミノ酸配列からなるペプチド (天然型のヒト・メタスチンまたはその部分ペプチド) を含まない。

【0041】

本発明のメタスチン誘導体 (I) は、自体公知のペプチドの合成法に従って製

造することができる。ペプチドの合成法としては、例えば固相合成法、液相合成法のいずれによっても良い。すなわち、本発明のペプチドを構成し得る部分ペプチドもしくはアミノ酸と残余部分とを縮合させ、生成物が保護基を有する場合は保護基を脱離することにより目的のペプチドを製造することができる。公知の縮合方法や保護基の脱離法としてはたとえば、以下の(1)～(5)に記載された方法が挙げられる。

(1) M. Bodanszky および M.A. Ondetti、ペプチド シンセシス (Peptide Synthesis), Interscience Publishers, New York (1966年)

(2) SchroederおよびLuebke、ザ ペプチド(The Peptide), Academic Press, New York (1965年)

(3) 泉屋信夫他、ペプチド合成の基礎と実験、丸善(株) (1975年)

(4) 矢島治明 および榊原俊平、生化学実験講座 1、タンパク質の化学IV、205、(1977年)

(5) 矢島治明監修、続医薬品の開発 第14巻 ペプチド合成 広川書店

また、反応後は通常の精製法、たとえば、溶媒抽出・蒸留・カラムクロマトグラフィー・液体クロマトグラフィー・再結晶などを組み合わせて本発明のペプチドを精製単離することができる。上記方法で得られるペプチドが遊離体である場合は公知の方法によって適当な塩に変換することができるし、逆に塩で得られた場合は、公知の方法によって遊離体に変換することができる。

【0042】

保護されたアミノ酸またはペプチドの縮合に関しては、ペプチド合成に使用できる各種活性化試薬を用いることができるが、特に、トリスフォスフォニウム塩類、テトラメチルウロニウム塩類、カルボジイミド類等がよい。トリスフォスフォニウム塩類としてはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ピロリジノ) フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト(PyBOP)、プロモトリス (ピロリジノ) フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト(PyBroP)、7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ピロリジノ) フォスフォニウムヘキサフルオロフォスフェイト(PyAOP)、テトラメチルウロニウム塩類としては2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3ヘキサフルオロフォスフェイト(HBTU)、2-(

7-アザベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-ヘキサフルオロフォスフェイト (HATU)
2-(1H-ベンゾトリアゾル-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフル
オロボレイト (TBTU)、2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド)-1,1,3,3-
テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレイト (TNTU)、O-(N-スクシミジル)-
1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレイト (TSTU)、カルボジイミ
ド類としてはDCC、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCDI)、N-エチル-N'-
(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDCI · HCl) などが挙げられ
る。これらによる縮合にはラセミ化抑制剤 (例えば、HONB, HOBT, HOAt, HOObt な
ど) の添加が好ましい。縮合に用いられる溶媒としては、ペプチド縮合反応に使用
しうることが知られている溶媒から適宜選択されうる。たとえば無水または含
水のN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチ
ルピロリドンなどの酸アミド類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化
炭化水素類、トリフルオロエタノール、フェノールなどのアルコール類、ジメチ
ルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピリジンなどの三級アミン類、ジオキサ
ン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル
などのニトリル類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類あるいはこれらの
適宜の混合物などが用いられる。反応温度はペプチド結合形成反応に使用され得
ることが知られている範囲から適宜選択され、通常約-20℃～50℃の範囲か
ら適宜選択される。活性化されたアミノ酸誘導体は通常1.5から6倍過剰で用
いられる。固相合成の場合にはニンヒドリン反応を用いたテストの結果、縮合が
不十分な場合には保護基の脱離を行うことなく縮合反応を繰り返すことにより十
分な縮合を行うことができる。反応を繰り返しても十分な縮合が得られないとき
には、無水酢酸またはアセチルイミダゾールなどを用いて未反応アミノ酸をアシ
ル化して、後の反応に影響を及ぼさないようにすることができる。

【0043】

原料アミノ酸のアミノ基の保護基としては、たとえば、Z、Boc、tert-ペンチ
ルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオ
キシカルボニル、Cl-Z、Br-Z、アダマンチルオキシカルボニル、トリフルオロア
セチル、フタロイル、ホルミル、2-ニトロフェニルスルフェニル、ジフェニル

ホスフィノチオイル、Fmocなどが挙げられる。カルボキシル基の保護基としては、たとえばRとして上記したC₁-6アルキル基、C₃-8シクロアルキル基、C₇-14アラルキル基の他、アリル、2-アダマンチル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、4-クロロベンジル、フェナシル基およびベンジルオキシカルボニルヒドラジド、tert-ブトキシカルボニルヒドラジド、トリチルヒドラジドなどが挙げられる。

セリンおよびスレオニンの水酸基は、たとえばエステル化またはエーテル化によって保護することができる。このエステル化に適する基としては例えばアセチル基などの低級(C₂-4)アルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基などの有機酸から誘導される基などが挙げられる。また、エーテル化に適する基としては、たとえばベンジル基、テトラヒドロピラニル基、tert-ブチル基、トリチル基(Trt)などである。

チロシンのフェノール性水酸基の保護基としては、たとえばBzl、2,6-ジクロルベンジル、2-ニトロベンジル、Br-Z、tert-ブチルなどが挙げられる。

ヒスチジンのイミダゾールの保護基としては、Tos、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル(Mtr)、DNP、Bom、Bum、Boc、Trt、Fmocなどが挙げられる。

アルギニンのグアニジノ基の保護基としてはTos、Z、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルフォニル(Mtr)、p-メトキシベンゼンスルフォニル(MBS)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルフォニル(Pmc)、メシチレン-2-スルフォニル(Mts)、2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル(Pbf)、Boc、Z、NO₂などが挙げられる。

リジンの側鎖アミノ基の保護基としてはZ、Cl-Z、トリフルオロアセチル、Boc、Fmoc、Trt、Mtr、4,4-ジメチル-2,6-ジオキソサイクロヘキシリデンエイル(Dde)などが挙げられる。

トリプトファンのインドリル保護基としてはフォルミル(For)、Z、Boc、Mts、Mtrなどが挙げられる。

アスパラギン、グルタミンの保護基としてはTrt、キサントイル(Xan)、4,4'-ジメトキシベンズヒドリル(Mbh)、2,4,6-トリメトキシベンジル(Tmob)などが挙げ

られる。

原料のカルボキシル基の活性化されたものとしては、たとえば対応する酸無水物、アジド、活性エステル [アルコール (たとえば、ペンタクロロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、シアノメチルアルコール、パラニトロフェノール、HONB、N-ヒドロキシスクシミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) とのエステル] などが挙げられる。原料のアミノ基の活性化されたものとしては、たとえば対応する亜リン酸アミドが挙げられる。

【0044】

保護基の除去 (脱離) 方法としては、たとえばPd黒あるいはPd炭素などの触媒の存在下での水素気流中での接触還元や、また、無水フッ化水素、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、臭化トリメチルシラン (TMSBr)、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート、テトラフルオロホウ酸、トリス (トリフルオロ) ホウ素、三臭化ホウ素あるいはこれらの混合液などによる酸処理や、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピペリジン、ピペラジンなどによる塩基処理、また液体アンモニア中ナトリウムによる還元なども挙げられる。上記酸処理による脱離反応は一般に -20°C ~ 40°C の温度で行われるが、酸処理においてはアニソール、フェノール、チオアニソール、メタクレゾール、パラクレゾールのようなカチオン捕捉剤や、ジメチルスルフィド、1,4-ブタンジチオール、1,2-エタンジチオール等の添加が有効である。また、ヒスチジンのイミダゾール保護基として用いられる2,4-ジニトロフェニル基はチオフェノール処理により除去され、トリプトファンのインドール保護基として用いられるホルミル基は上記の1,2-エタンジチオール、1,4-ブタンジチオールなどの存在下の酸処理による脱保護以外に、希水酸化ナトリウム、希アンモニアなどによるアルカリ処理によっても除去される。

原料の反応に関与すべきでない官能基の保護および保護基、ならびにその保護基の脱離、反応に関与する官能基の活性化などは公知の保護基あるいは公知の手段から適宜選択しうる。

【0045】

ペプチドのアミド体を得る方法としては、アミド体合成用樹脂を用いて固相合成するかまたはカルボキシル末端アミノ酸の α -カルボキシル基をアミド化した後、アミノ基側にペプチド鎖を所望の鎖長まで延ばした後、該ペプチド鎖のN末端の α -アミノ基の保護基のみを除いたペプチドとC末端のカルボキシル基の保護基のみを除いたペプチド（またはアミノ酸）とを製造し、この両ペプチドを上記したような混合溶媒中で縮合させる。縮合反応の詳細については上記と同様である。縮合により得られた保護ペプチドを精製した後、上記方法によりすべての保護基を除去し、所望の粗ポリペプチドを得ることができる。この粗ペプチドは既知の各種精製手段を駆使して精製し、主要画分を凍結乾燥することで所望のペプチドのアミド体を得ることができる。

【0046】

本発明のメタスチン誘導体（I）が、コンフィギュレーショナル アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、前記の分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、本発明の化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりS体及びR体に分離することができる。

本発明のメタスチン誘導体（I）に立体異性体が存在する場合には、この異性体が単独の場合及びそれらの混合物の場合も本発明に含まれる。

また、本発明のメタスチン誘導体（I）は、水和物または非水和物であってもよい。

本発明のメタスチン誘導体（I）は同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S ）等で標識されていてもよい。

【0047】

本明細書におけるペプチドはペプチド標記の慣例に従って左端がN末端（アミノ末端）、右端がC末端（カルボキシル末端）である。ペプチドのC末端は、アミド（ $-\text{CONH}_2$ ）、カルボキシル基（ $-\text{COOH}$ ）、カルボキシレート（ $-\text{COO}^-$ ）、アルキルアミド（ $-\text{CONHR}$ ）またはエステル（ $-\text{COOR}$ ）であってもよいが、特にアミド（ $-\text{CONH}_2$ ）が好ましい。エステルまたはアルキルアミドのRとしては、例えばメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル

もしくは n -ブチルなどの C_{1-6} アルキル基、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル、 α -ナフチルなどの C_{6-12} アリール基、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルなどのフェニル- C_{1-2} アルキル、もしくは α -ナフチルメチルなどの α -ナフチル- C_{1-2} アルキルなどの C_{7-14} アラルキル基のほか、経口用エステルとして汎用されるピバロイルオキシメチル基などがあげられる。

本発明のメタスチン誘導体 (I) の塩としては、例えば金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等）等の無機塩、アンモニウム塩等が、また、化合物内に塩基性官能基を有する場合には、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等無機酸との塩、または酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸との塩が好ましい。

【0048】

本発明のメタスチン誘導体 (I) またはその塩 (以下、本発明のメタスチン誘導体 (I) と略記する) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明のメタスチン誘導体 (I) に変換するメタスチン誘導体、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして本発明のメタスチン誘導体に変化するメタスチン誘導体、胃酸等により加水分解等を起こして本発明のメタスチン誘導体 (I) に変化するメタスチン誘導体をいう。

本発明のメタスチン誘導体 (I) のプロドラッグとしては、本発明のメタスチン誘導体 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化されたメタスチン誘導体 (例えば、本発明のメタスチン誘導体 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化されたメタスチン誘導体等) ; 本発明のメタスチン誘導体 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化されたメタスチン誘導体 (例えば、本発明のメタスチン誘導体 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化されたメタスチン誘導体等) ; 本発明のメタスチン誘導体 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化されたメタスチン誘導体 (例えば、本発明のメタスチン誘導体 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化されたメタスチン誘導体等) ; 等が挙げられる。これらのメタスチン誘導体は自体公知の方法によって本発明のメタスチン誘導体 (I) から製造することができる。

また、本発明のメタスチン誘導体 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているよ

うな生理的条件下で本発明のメタスチン誘導体 (I) に変化するものであってもよい。

【0049】

本発明のメタスチン誘導体 (I) またはその塩のプロドラッグ (以下、本発明の化合物と略記する場合がある) は癌転移抑制活性または癌増殖抑制活性を有するため、あらゆる癌 (例えば、肺癌、胃癌、肝癌、脾癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌等) の予防・治療薬などの医薬として有用である。

さらに、本発明の化合物は脾臓機能調節作用を有するため、種々の脾臓疾患 (例えば、急性または慢性脾炎、脾癌等) の治療・予防薬として有用である。

また、本発明の化合物は胎盤機能調節作用を有するため、絨毛癌、胎状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防または治療薬などの医薬として有用である。

さらに、本発明の化合物は、天然型メタスチン、例えばメタスチン (1-54) やメタスチン (45-54) に比べて、優れた血中安定性を有している。

【0050】

本発明の化合物を含有してなる医薬は、毒性が低く、医薬製剤の製造法で一般的に用いられている自体公知の手段に従って、本発明の化合物をそのままあるいは薬理学的に許容される担体と混合して、例えば、錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤、(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等の医薬製剤として、経口的または非経口的 (例、局所、直腸、静脈投与等) に安全に投与することができる。

本発明の化合物の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約 0.01 ないし約 100 重量%である。

本発明の化合物の投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に、癌患者 (60 kg として) に対して、一日につき約 0.1 ~ 100 mg、好ましくは約 1.0 ~ 50 mg、より好ましくは約 1.0 ~ 20 mg である。非経口的に投与する場合は、その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば、注射

剤の形では通常、癌患者（60kgとして）に対して、一日につき約0.01～30mg程度、好ましくは約0.1～20mg程度、より好ましくは約0.1～10mg程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、60kgあたりに換算した量を投与することができる。

【0051】

本発明の医薬の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナ

トリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

【0052】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物以外の薬物と併用して使用することができる。

本発明の化合物と併用し得る薬物（以下、併用薬物と略記する場合がある）としては、例えば、癌治療のための化学療法剤、ホルモン療法剤、免疫療法剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。

該「化学療法剤」としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤などが挙げられる。

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトプロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポプロマン、エトグルシド、カル

ボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、ブレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、カルボコン、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンなどが挙げられる。

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフルなど）、アミノプテリン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾプリン、アンバムスチンなどが挙げられる。

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンなどが挙げられる。

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、ビノレルビンなどが挙げられる。

該「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メバルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェンなど）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン

、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リユープロレリンなど）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミドなど）、5 α -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アビラテロンなど）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾールなど）などが挙げられ、なかでもLH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リユープロレリンなど）が好ましい。

該「免疫療法剤（BRM）」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾールなどが挙げられる。

【0053】

本発明の化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（1）本発明の化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（2）患者の症状（軽症、重症など）に応じて、本発明の化合物と併用する薬物を選択することができる、

（3）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療期間を長く設定することができる、

（4）本発明の化合物と作用機序が異なる併用薬物を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

（5）本発明の化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

以下、本発明の化合物（I）と併用薬物を併用して使用することを「本発明の

併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明の化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

本発明の併用剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（１）本発明の化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（２）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、（３）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（４）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（５）本発明の化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物；併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

【0054】

本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明の化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤、（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等として、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

本発明の併用剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤及び崩壊剤、あるいは液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤及び無痛化剤等があげられる。更

に必要な応じ、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を適宜、適量用いることもできる。

【0055】

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等

が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

【0056】

本発明の併用剤における本発明の化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明の化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし100重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.99重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、本発明の化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

【0057】

これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

例えば、本発明の化合物または併用薬物は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコル

ビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等)、界面活性剤(例、ポリソルベート80、マクロゴール等)、可溶剤(例、グリセリン、エタノール等)、緩衝剤(例、リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等)、pH調節剤(例、塩酸、水酸化ナトリウム等)、保存剤(例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等)、溶解剤(例、濃グリセリン、メグルミン等)、溶解補助剤(例、プロピレングリコール、白糖等)、無痛化剤(例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等)などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

【0058】

経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用薬物を例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000など)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン等)などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の化合物または併用

薬物を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。
上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプゾル類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に成型して投与するのが好ましい。

本発明の化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に成型するか、坐剤などの直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

【0059】

以下に、〔1〕本発明の化合物または併用薬物の注射剤およびその調製、〔2〕本発明の化合物または併用薬物の徐放性製剤または速放性製剤およびその調製、〔3〕本発明の化合物または併用薬物の舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

〔1〕注射剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩または／およびサリチル酸塩を含有させてもよい。

該注射剤は、本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

注射剤中の本発明の化合物または併用薬物の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。また安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の濃度は0.5～50w/v%、好ましくは3～20w/v%が好ましい。

【0060】

また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸及びそのアルカリ金属塩、クエン酸及びそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロピレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

注射剤はpH調節剤の添加により2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

注射剤は本発明の化合物または併用薬物と所望により安息香酸塩または／およびサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば濾過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として供することができる。

注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高圧加熱滅菌するのがよい。

さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液の抗菌性を付与した製剤としてもよい。

【0061】

〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製

本発明の化合物または併用薬物を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨

潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどのセルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸/メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート/シンナモエチルメタクリレート/アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ(メタクリル酸メチル)、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ(メタクリル酸アンヒドリド)、グリシジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO(アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体)、オイドラギットNE-30D(メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体)などのオイドラギット類(ローム・ファーマ社)などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油(例、ラプリーワックス(フロイント産業)など)などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

このような酸性の解離基を有し pH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーボマー(Carbomer) 934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーボフィル(polycarbophil)、カルシウムポリカボフィル(carcium polycarbophil)(前記はいずれもBFグツドリッチ社製)、ハイビスワコー103、104、105、304(いずれも和光純薬(株)製)などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

【0062】

徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよい。

該親水性物質としては、例えばプルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基またはカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90% (w/w)、好ましくは約35ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約40ないし75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5～約40% (w/w)、さらに好ましくは約5～約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w) は被膜剤液から溶媒（例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等）を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

【0063】

徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核（以下、単に核と称することがある）の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

核が顆粒または細粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし2,000 μm 、さらに好ましくは約500ないし約1,400 μm である。

核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし

約 80% (w/w)、さらに好ましくは約 30 ないし約 70% (w/w) である。

核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスターチなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスターチが好ましい。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、プルロニック F68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム (ECG505)、クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン (クロスポビドン)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレングリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

【0064】

核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール（例、メタノール、エタノールなど）等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量ずつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や熔融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約 100 μm ないし約 1,500 μm であるものが好ましい。

核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレングリコールやヒドロキシアルキル基またはカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースが用いられる。該防護剤には安

定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w) である。

防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

【0065】

II. 核の被膜剤による被覆

前記 I で得られた核を、前記水不溶性物質及び pH 依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマーまたは親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

被膜剤の被覆量は、核（防護剤の被覆量を含まない）に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w) である。

被膜剤液の溶媒としては水または有機溶媒を単独であるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比（水／有機溶媒：重量比）は、1ないし100%の範囲で変化させることができ、好ましくは1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水及び水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒

石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてもよい。

噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帯電防止剤を混合してもよい。

【0066】

速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下、賦形剤と略称することがある）を含んでいてもよい。用いられる製剤賦形剤は、製剤賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固形製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニトール、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、L-システインなどが挙げられ、好ましくはコーンスターチおよびマンニトールなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種または二種以上を組み合わせで使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約99.4 w/w%、好ましくは約20～約98.5 w/w%、さらに好ましくは約30～約97 w/w%である。

速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約95%、好ましくは約1～約60%の範囲から適宜選択することができる。

速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（

五徳薬品製、ECG-505)、クロスカルメロースナトリウム (例えば、旭化成 (株) 製、アクジゾル)、クロスポビドン (例えば、BASF社製、コリドン CL)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (信越化学 (株))、カルボキシメチルスターチ (松谷化学 (株))、カルボキシメチルスターチナトリウム (木村産業製、エキスプロタブ)、部分 α 化デンプン (旭化成 (株) 製、PCS) などが用いられ、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャンネルを作るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる。これらの崩壊剤は、一種または二種以上を組み合わせで使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30 w/w %、好ましくは約0.5～約15 w/w %である。

【0067】

速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでもよい。このような添加剤としては、例えば結合剤 (例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、プルラン、デキストリンなど)、滑沢剤 (例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸 (例えば、アエロジル (日本アエロジル))、界面活性剤 (例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など)、着色剤 (例えば、タール系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類)、必要ならば、橋味剤 (例えば、甘味剤、香料など)、吸着剤、防腐剤、湿潤剤、帯電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてもよい。

上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要に

より、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニューレーター、万能練合機（畑鉄工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

【0068】

〔3〕舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バツカル製剤、口腔内速崩壊剤は錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために β -シクロデキストリンまたは β -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリ

ビニルピロリドン、軽質無水珪酸、珪酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グアーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィル、アスコルビン酸パルミチン酸塩などが挙げられ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

【0069】

舌下錠、バツカルまたは口腔内速崩壊錠は、本発明の化合物または併用薬物と賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時に若しくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バツカル錠または口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るため、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿潤させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の化合物または併用薬物および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてもよい。フ

フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレングリコールやプロピレングリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカルボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温若しくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

【0070】

好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の化合物または併用薬物と、本発明の化合物または併用薬物とは不活性である水溶性若しくは水拡散性キャリアーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の化合物または併用薬物を適当な溶媒に溶解した溶液とから構成されている固体状の該組成物から溶媒を昇華することによって得られる。

該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の化合物または併用薬物に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ (psyllium) 種子タンパクなどの動物性タンパク類若しくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチン-アラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

マトリックス形成剤は、その1種若しくはそれ以上を、固形成の前に、溶液ま

たは懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、本発明の化合物または併用薬物の拡散状態をその溶液または懸濁液中に維持する助けをすることができる。

【0071】

保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料若しくは食味マスキング剤などの二次成分を組成物中に含有してよい。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラルド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、テューリーならびにグレープフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の化合物または併用薬物を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間（水に）本発明の化合物または併用薬物の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

【0072】

上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 β -シクロデキストリンまたは β -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製

剤全体に対する含有量は、約 0.01～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 90 重量%、好ましくは、約 10～約 70 重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 50 重量%、好ましくは約 10～約 30 重量%である。水分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約 0.1～約 30 重量%、好ましくは約 10～約 25 重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約 0.1～約 10 重量%、好ましくは約 1～約 5 重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

【0073】

本発明の併用剤の投与量は、本発明の化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なる。

本発明の化合物の投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法などにより差異はあるが、経口投与の場合、一般的に、癌患者（60 kg として）に対して、一日につき約 0.1～100 mg、好ましくは約 1.0～50 mg、より好ましくは約 1.0～20 mg である。非経口的に投与する場合は、その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば、注射剤の形では通常、癌患者（60 kg として）に対して、一日につき約 0.01～30 mg 程度、好ましくは約 0.1～20 mg 程度、より好ましくは約 0.1～10 mg 程度を静脈注射により投与するのが好都合である。他の動物の場合も、60 kg 当たりに換算した量を投与することができる。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要がある場合もある。

併用薬物は、副作用が問題とされない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物 1 kg 体重あたり約 0.001～2000 mg、好ましくは約 0.01～500 mg、さらに好ましくは、約 0.1～100 mg 程度であり、これを通常 1 日 1～4 回に分けて投与する。

【0074】

本発明の医薬を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、本発明の化合物を投与してもよいし、本発明の化合物を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内に本発明の化合物を投与する方法が挙げられる。本発明の化合物を先に投与する場合、本発明の化合物を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された併用薬物約0.001～200mg/kgを経口投与し、約15分後に非経口投与製剤に製形された本発明の化合物 約0.005～0.5mg/kgを1日量として非経口投与する。

【0075】

本発明は、更に以下の参考例、実施例、製剤例及び試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。

%は、収率はmol/mol%を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積%を、その他は重量%を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

略名	和名
10Ψ, CO	: 10位C末端の-CONH ₂ が-CHOに置換されていることを示す。
10Ψ, CONH	: 10位C末端の-CONH ₂ が-CONHOHに置換されていることを示す。
10Ψ, CSNH	: 10位C末端の-CONH ₂ が-CSNH ₂ に置換されていることを示す。
6Ψ7, CH ₂ CONH	: 6位と7位間の-CONH-結合が-CH ₂ CONH-結合に置換されて

いることを示す。

6Ψ7, CSNH : 6位と7位間の-CONH-結合が-CSNH-結合に置換されていることを示す。

6Ψ7, NHC=O : 6位と7位間の-CONH-結合が-NHC=O-結合に置換されていることを示す。

7Ψ8, CH₂CH₂CONH : 7位と8位間の-CONH-結合が-CH₂CH₂CONH-結合に置換されていることを示す。

9Ψ10, CH₂NH : 9位と10位間の-CONH-結合が-CH₂NH-結合に置換されていることを示す。

Abu : 2-アミノブタン酸

AcOEt : 酢酸エチル

AcOH : 酢酸

Ala : アラニン

Ala(2-Qui) : 2-キノリルアラニン

Ala(3-Bzt) : 3-ベンゾチエニルアラニン

Arg : アルギニン

Arg(Ac) : N ω -アセチルアルギニン

Arg(Boc₂, Me) : N ω , ω' -ビス-tert-ブトキシカルボニル-N ω -メチルアルギニン

Arg(Et) : N ω -エチルアルギニン

Arg(Me) : N ω -メチルアルギニン

Arg(Me)₂ asy : 非対称-N ω , ω -ジメチルアルギニン

Arg(Me)₂ sym : 対称-N ω , ω' -ジメチルアルギニン

Arg(n-Pr) : N ω -プロピルアルギニン

Asn : アスパラギン

Asp : アスパラギン酸

AzaGly : アザグリシン

β -Ala : ベータアラニン

Boc : tert-ブトキシカルボニル

Br-Z	: 2-ブロモベンジルオキシカルボニル
Bu ^t	: tert-ブチル
Bzl	: ベンジル
CDI	: 1,1'-カルボニルジイミダゾール
Cha	: シクロヘキシルアラニン
CIP	: 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート
Cit	: シトルリン
Clt resin	: 2-クロロトリチルレジン
Cl-Z	: 2-クロロベンジルオキシカルボニル
Dab	: 1,4-ジアミノブタン酸
Dap	: 1,3-ジアミノプロピオン酸
Dap(Gly)	: N β -グリシルジアミノプロピオン酸
Dap(GnGly)	: N β -(N-グアニジノグリシル)ジアミノプロピオン酸
DCM	: ジクロロメタン
DEA	: ジエチルアミン
DIEA	: N,N'-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	: N,N-ジメチルホルムアミド
EDT	: エタンジチオール
Fmoc	: 9-フルオレニルメトキシカルボニル
Gln	: グルタミン
Gly	: グリシン
Gn	: グアニジノ
Har	: ホモアルギニン
Har(Me)	: N ω -メチルホモアルギニン
His	: ヒスチジン
HOAt	: 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
HOBt	: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HONB	: N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキミド
Hph	: ホモフェニルアラニン

Ile	: イソロイシン
IndPr	: 3-(インドール-3-イル)プロピオニル
Leu	: ロイシン
Lys	: リジン
Lys(Me ₂)	: Nε, ε-ジメチルリジン
MBHA	: p-メチルベンズヒドリルアミン
MeOH	: メタノール
N((CH ₂) ₃ Gn)Gly	: N-(3-グアニジノプロピル)グリシン
Nal(1)	: 1-ナフチルアラニン
Nal(2)	: 2-ナフチルアラニン
Nar	: ノルアルギニン
Nar(Me)	: N ^ω -メチルノルアルギニン
Nle	: ノルロイシン
NMeArg	: N ^α -メチルアルギニン
NMeLeu	: N ^α -メチルロイシン
NMePhe	: N ^α -メチルフェニルアラニン
NMeSer	: N ^α -メチルセリン
Orn	: オルニチン
Orn(Mtt)	: N ^δ -(4-メチルトリチル)オルニチン
PAL	: 5-(4-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-アミノメチル- 3,5-ジメトキシフェノキシ)吉草酸
Pbf	: 2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5- スルフォニル
Phe(2Cl)	: 2-クロロフェニルアラニン
Phe(2F)	: 2-フルオロフェニルアラニン
Phe(3,4Cl ₂)	: 3,4-ジクロロフェニルアラニン
Phe(3,4F ₂)	: 3,4-ジフルオロフェニルアラニン
Phe(3CF ₃)	: 3-トリフルオロメチルフェニルアラニン
Phe(3Cl)	: 3-クロロフェニルアラニン

Phe(3F)	: 3-フルオロフェニルアラニン
Phe(4Cl)	: 4-クロロフェニルアラニン
Phe(4CN)	: 4-シアノフェニルアラニン
Phe(4F)	: 4-フルオロフェニルアラニン
Phe(4Gn)	: 4-グアニジノフェニルアラニン
Phe(4NH ₂)	: 4-アミノフェニルアラニン
Phe(4NO ₂)	: 4-ニトロフェニルアラニン
Phe(CN)	: 4-シアノフェニルアラニン
Phe(F ₅)	: ペンタフルオロフェニルアラニン
PheΨ(CSNH)-NH ₂	: C末端のフェニルアラニルアミドがフェニルアラニルチオ アミドで置換されていることを示す
Phg	: フェニルグリシン
PhOH	: フェノール
PhSMe	: チオアニソール
Pro	: プロリン
Pya(2)	: 2-ピリジルアラニン
Pya(3)	: 3-ピリジルアラニン
Pya(4)	: 4-ピリジルアラニン
PyAOP	: (7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェイト
PyBOP	: (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェイト
PyBrop	: プロモ-トリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロ フォスフェイト
Ser	: セリン
TFA	: トリフルオロ酢酸
TFE	: トリフルオロエタノール

【0076】

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

配列番号: 1

ヒト由来メタスチンのアミノ酸配列を示す。

配列番号: 2

メタスチン10のアミノ酸配列を示す。

【0077】

【発明の実施の形態】

以下に実施例をあげて、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

本発明において、Tyr-Asn-Trp-Asn-Ser-Phe-Gly-Leu-Arg-Phe-NH₂ (配列番号: 2) をメタスチン10 (Metastin10)、すなわちMS10と表記する。

【0078】

【実施例】

実施例1 (合成法A): [Hph10]MS10 (化合物番号79) の製造

市販のPAL resin にFmoc-Hph を導入することで調製したFmoc-Hph-PAL resin (sub. 0.39 mmol / g) 51 mg を使い、マルチペプチドシンセサイザー ACT-396 によりペプチド鎖を伸長し、Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Pbf)Hph-PAL resin を得た。うち、18.2 mg に TFA / PhMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 200 μL を加え 2 時間振盪した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム (20 x 150mm) を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 73/27~63/37への直線型濃度勾配溶出 (30分) を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末2.6mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1316.5 (計算値1316.7)

HPLC溶出時間: 20.6 分

溶出条件

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 10

0/0~30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速: 1.0ml/分

【0079】

実施例 2 (合成法 B): [Trp(For)₁₀]MS₁₀ (化合物番号186) の製造法

市販 2-chlorotritylchloride resin (Cl_t resin, 1.33mmol/g) に Fmoc-Arg(Pbf)-OH を導入した Fmoc-Arg(Pbf)-O-Cl_t resin (sub. 0.33 mmol / g) 379 mg を用い、ABI 433A を用いペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Pbf)-O-Cl_t resin を 540 mg 得た。うち 270 mg に AcOH / TFE / DCM (1 / 1 / 8) 10 mL を加え、30 分振盪した。樹脂をろ去後溶媒を濃縮し、AcOEt に溶解後、satd NaCl aq. で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテル・石油エーテルを加え、沈殿として Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Pbf)-OH を得た 68 mg。うち 22 mg に HCl H-Trp(For)-NH₂ (Boc-Trp(For)-NH₂ を 9.7 N HCl / dioxane、0 °C、30 分処理することにより調製) 4 mg、PyAOP 10 mg、HOAt 5 mg、DIEA 11 μL を加え、15 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、クロロホルム・ジエチルエーテルを加え沈殿とし Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Pbf)Trp(For)-NH₂ を得た。これに TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 2 時間攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム (20 x 150mm) を用いた分取 HPLC で、A 液: 0.1%TFA-水、B 液: 0.1%TFA 含有アセトニトリルによる A/B: 73/27~63/37 への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末 2.0mg を得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1369.3 (計算値 1369.6)

HPLC 溶出時間: 19.6 分

溶出条件

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A 液: 0.1%TFA-水、B 液: 0.1%TFA 含有アセトニトリルを用い、A/B: 10/0~30/70 へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速: 1.0ml/分

【0080】

実施例 3 (合成法 C): [10Ψ, CSNH]MS10 (化合物番号128) の製造

Boc-Phe-NH₂ 264 mg を THF 20 mL に溶解後、Lawesson's reagent 1.62 g を加え 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後溶媒を濃縮し、AcOEt に溶解後 satd NaHCO₃ aq.、satd NaCl aq. で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。ジエチルエーテル・石油エーテルを加え沈殿として(S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-phenylpropanethioamide (Boc-PheΨ(CSNH)-NH₂) を得た 275 mg (収率 98%)。うち 42 mg を 0 °C 下 9.7 N HCl 処理による脱Boc後、10% DEA / DMF 処理による脱Fmoc, PyBOP / HOBt法による縮合を繰り返しFmoc-LeuArg(Pbf)PheΨ(CSNH)-NH₂ を得た 66 mg (収率 93%)。実施例 2 と同様にして調製したBoc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGly-OH 17 mg に H-LeuArg(Pbf)PheΨ(CSNH)-NH₂(Fmoc-LeuArg(Pbf)PheΨ(CSNH)-NH₂ 14 mg を 10% DEA / DMF 処理することにより調製)、PyBrop 9 mg、HOAt 3 mg、DIEA 7 mL を加え、15 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、クロロホルム・ジエチルエーテルを加え沈殿とした。うち 10 mg に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 100 μL を加え 2 時間攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1 %TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 72/28~62/38への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末1.0mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1318.4 (計算値1318.6)

HPLC溶出時間: 21.8 分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 10 0/0~30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速: 1.0ml/分

【0081】

実施例 4 (合成法 D) : [6Ψ7, CH₂NH]MS10 (化合物番号163) の製造

市販のPAL resin にFmoc-Phe を導入することで調製したFmoc-Phe-PAL resin 321 mg を用い ABI 433A によりペプチド鎖を伸長し、Fmoc-LeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を得た。うち半量に Fmoc-Gly を縮合し Fmoc-GlyLeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を 190 mg 得た。うち 76 mg を脱 Fmoc 後、DMF 2 mL、AcOH 50 μL、Fmoc-Phe-H 46 mg、NaBH₃CN 8 mg を加え、1 時間振盪した。樹脂を洗浄後 DMF 2 mL、DIEA 22 μL、Z-Cl 18 μL を加え 3 時間振盪した。樹脂を洗浄後 ABI 433A を用いペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheΨ(CH₂NZ)GlyLeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を得た。うち 15 mg に氷冷下、TMS-Br 46 μL、PhSMe 42 μL、m-cresol 38 μL、EDT 18 μL、TFA 227 μL を加え、2 時間攪拌した。溶媒を留去後ジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 72/28~62/38への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末2.0mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1288.7 (計算値1288.7)

HPLC溶出時間: 18.2 分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0~0/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速: 1.0ml/分

【0082】

実施例 5 (合成法 E) : [Arg(Me)₉]MS10 (化合物番号82) の製造

60% NaH in oil 360 mg を dry DMF 20 mL に溶解し、N,N'-Bis-Boc-L-guanylpyrazole 2793 mg の dry DMF 溶液 10 mL を 0 °C 下加え、10 分間攪拌した。

methyl iodide 748 μL を加え、室温にて 24 時間攪拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し satd NaHCO_3 aq.、satd NaCl aq. で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し N-Methyl-N,N'-bis-Boc-L-guanylpurazole を得た 2.96 g (収率 91%)。市販の Rink Amide MBHA resin に Fmoc-Phe を導入することで調製した Fmoc-Phe-Rink Amide MBHA resin 480 mg を用い ABI 433A によりペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuOrn(Mtt)Phe-Rink Amide MBHA resin を 1080 mg 得た。うち 540 mg に TFA / TIS / DCM (1 / 5 / 94) 10 mL を加え 50 分間振盪した。樹脂を洗浄後乾燥し 2/5 量に DMF 2 mL、先に調製した N-Methyl-N,N'-bis-Boc-L-guanylpurazole 49 mg、DIEA 87 μL を加え 15 時間振盪し Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuArg(Boc₂,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin を 220 mg 得た。うち 50 mg に TFA / PhMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 2 時間攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム (20 x 150mm) を用いた分取 HPLC で、A 液: 0.1% TFA-水、B 液: 0.1% TFA 含有アセトニトリルによる A/B: 74/26 ~ 64/36 への直線型濃度勾配溶出 (30 分) を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末 10.5 mg を得た。

質量分析による $(\text{M}+\text{H})^+$ 1316.5 (計算値 1316.7)

HPLC 溶出時間: 20.1 分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A 液: 0.1% TFA-水、B 液: 0.1% TFA 含有アセトニトリルを用い、A/B: 10/0 ~ 30/70 へ。直線型濃度勾配溶出 (35 分)。

流速: 1.0 mL/分

【0083】

実施例 6 (合成法 F): [6 Ψ 7,CSNH]MS10 (化合物番号 166) の製造

HCl H-Gly-OBu^t 503 mg を DMF 10 mL に溶解し、0 °C 下 Fmoc-Phe 1162 mg、HOBt 608 mg、PyBOP 1874 mg、DIEA 784 μL を加え、4 時間攪拌した。溶媒

を濃縮し、AcOEt に溶解後 1N HCl aq.、satd NaHCO₃aq.、satd NaCl aq. で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテル・石油エーテルを加え、沈殿としてFmoc-PheGly-OBu^tを得た 1.48 g (収率 99%)。うち 250 mg を toluene 10 mL に溶解後、Lawesson's reagent 404 mg を加え 80 °C 下 2 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、AcOEt に溶解後 satd NaHCO₃ aq.、satd NaCl aq. で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、ジエチルエーテル・石油エーテルを加え沈殿としてFmoc-PheΨ(CSNH)Gly-OBu^tを得た 207 mg (収率 80%)。うち103 mg に TFA / H₂O (95 / 5) を加え 1 時間攪拌した。溶媒を濃縮後、ジエチルエーテルを加え沈殿としてFmoc-PheΨ(CSNH)Gly-OHを得た 82.4 mg (収率 90%)。市販のPAL resin にFmoc-Pheを導入することで調製したFmoc-Phe-PAL resinを用い ABI 433A によりペプチド鎖を伸長したFmoc-LeuArg(Pbf)Phe-PAL resin 80 mg を脱 Fmoc 後、Fmoc-PheΨ(CSNH)Gly-OH 35 mg、PyBrop 47 mg、HOAt 14 mg、DIEA 35 μL を加え 15 時間振盪した。樹脂を洗浄後 ABI 433A を用いペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheΨ(CSNH)GlyLeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を得た。うち 15 mg に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 200 μL を加え 2 時間攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム (20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 77/23~57/43への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末1.0 mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1318.7 (計算値1318.6)

HPLC溶出時間: 20.8 分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0~30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速: 1.0ml/分

【0084】

実施例7 (合成法G) : [AzaGly7]MS10 (化合物番号176) の製造

市販のPAL resin にFmoc-Phe を導入することで調製したFmoc-Phe-PAL resin 321 mg を用い、ABI 433A によりペプチド鎖を伸長することで得たFmoc-LeuArg(Pbf)Phe-PAL resin 80 mg を脱 Fmoc 後、THF 2 mL、CDI 16 mg を加え 2 時間振盪した。Hydrazine monohydrate 6 μ L を加え1時間振盪した後樹脂を洗浄した。Fmoc-Phe 39 mg、PyBrop 93 mg、HOAt 27 mg、DIEA 105 μ L を加え 2 時間振盪した。樹脂を洗浄後 ABI 433A を用いペプチド鎖を伸長し、Boc-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheAzaGlyLeuArg(Pbf)Phe-PAL resin を得た。うち 25 mg に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 2 時間振盪した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B : 74/26~64/36への直線型濃度勾配溶出(30分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末5.5 mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1303.3 (計算値1303.6)

HPLC溶出時間: 18.9 分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 10/0~30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速: 1.0ml/分

【0085】

実施例8 (合成法H) : [D-Tyr1, AzaGly7, Arg(Me)9]MS10 (化合物番号232) の製造

市販Rink Amide MBHA resin(0.55mmol/g)4gにFmoc-Phe, Fmoc-Orn(Mtt)を導入することで調製したFmoc-Orn(Mtt)-Phe- Rink Amide MBHA resinに TFA / TIS / DCM (1 / 5 / 94) 50 mL を加え 50 分間振盪した。樹脂を洗浄後DCM 40 mL、

実施例5で調製したN-Methyl-N,N'-bis-Boc-1-guanylpurazole 2.27 gを加え、DIEAを加え溶液のpHを9に調製し15 時間振盪しFmoc-Arg(Boc₂,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin 4.74gを得た。別途Fmoc-NHNH₂ HCl 145 mg を THF 10 mL に懸濁し、氷冷下 CDI 89 mg、DIEA 87 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下 H-Leu-OBu^t HCl 224 mg の DMF 5 mL 溶液を加え、室温に戻しながら 18 時間攪拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HCl aq.、satd NaHCO₃ aq.、satd NaCl aq. で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製しFmoc-AzaGly-Leu-OBu^t 230 mg (収率 99%)を得た。うち 187 mg に TFA / H₂O (9 / 1) 10 mL を加え 1 時間攪拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し satd NaCl aq. で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテルを加え沈殿としてFmoc-AzaGly-Leu-OH 143 mgを得た (収率 87%)。得られたFmoc-AzaGly-Leu-OH, Trt-PheをFmoc-Arg(Boc₂,Me)Phe-Rink Amide MBHA resinに導入することで調製したTrt-Phe-AzaGly-Leu-Arg(Boc₂,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin にTFA / TIS / DCM (1 / 5 / 94) 50 mL を加え 50 分間振盪した。樹脂を洗浄、中和後Fmoc-Ser(Bu^t)続いてFmoc-Asn(Trt)を導入した。得られたFmoc-Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc₂,Me)Phe-Rink Amide MBHA resinのうち80.3mgを用いペプチド鎖を伸長しH-D-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc₂,Me)Phe-Rink Amide MBHA resin 97.2mgを得た。得られた樹脂にTFA / PhMe / m-cresol / H₂O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 90 分攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC SH-343-5 S-5, 120Aカラム (20 x 250mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 76/24~66/34への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末11.7mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1317.0 (計算値1317.6)

HPLC溶出時間: 21.0 分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 10/0~30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速: 1.0ml/分

【0086】

実施例 9 (合成法 I) : des(1-3)-3-pyridinepropionyl- [AzaGly7, Arg(Me)9]MS10 (化合物番号322) の製造

実施例 8 にて調製したFmoc-Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc₂, Me)Phe-Rink Amide MBHA resinのうち48.2mgを脱Fmoc後、市販3-pyridinepropionic acid 15.2mg, DIPCDI 15.9 μ L, 0.5M HOAt/DMF溶液 200 μ Lで室温90分処理した。得られた樹脂を洗浄乾燥後、TFA / PhSMe / m-cresol / H₂O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 90 分撹拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC SH-343-5 S-5, 120Aカラム(20 x 250mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 80/20-60/40への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末6.0mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 987.4 (計算値987.5)

HPLC溶出時間: 8.1 分

溶出条件:

カラム YMC-AM301 (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80/20~30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。

流速: 1.0ml/分

【0087】

実施例 10 (合成法 J) : des(1-2)-Amidino- [AzaGly7, Arg(Me)9]MS10 (化合物番号273) の製造

実施例 8 にて調製したFmoc-Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc₂, Me)Phe-Rink Amide MBHA resin 48.2mgにFmoc-Trp(Boc)を導入後脱Fmocし、H-Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Boc₂, Me)Phe-Rink Amide MBHA resinを得

た。得られた樹脂をDMF中N,N'-bis-Boc-L-guanylpurazole 29.3mg, DIEA 34.8 μ L で室温14時間処理し、Amidino-Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe-AzaGly-LeuArg(Bo c₂,Me)Phe-Rink Amide MBHA resinを得た。得られた樹脂を洗浄乾燥後、TFA / PhMe / m-cresol / H₂O / TIS / EDT (80 / 5 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 90 分攪拌した。反応溶液にジエチルエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC SH-343-5 S-5, 120Aカラム(20 x 250mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 78/22-58/42 への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末0.6mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1082.3 (計算値1082.6)

HPLC溶出時間: 11.4 分

溶出条件:

カラム: YMC-AM301 (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 80 / 20~30/70へ。直線型濃度勾配溶出(25分)。

流速: 1.0ml/分

【0088】

実施例 11 (合成法 K): [6 Ψ 7, NHCO, D-Tyr1, Arg(Me)9]MS10 (化合物番号319)

の製造

Z-Phe 5.99 g を MeCN 30 mL に溶解し、0 °C 下 HONB 3.94 g、WSCD HCl 4.59 g を加え、室温にて 4 時間攪拌した。0 °C 下 25% NH₃aq. 3.4 mL、DMF 10 mL を加え 4 時間攪拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HCl aq.、satd. NaHCO₃ aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na₂SO₄で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテルを加え、沈殿としてZ-Phe-NH₂を得た 1.48 g (収率 99%)。[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene 1.94 g を MeCN 20 mL、H₂O 5 mL に溶解後、0 °C 下 先に調製したZ-Phe-NH₂890 mg、pyridine 972 μ L を加え、室温にて 15 時間攪拌した。溶媒を濃縮後ジエチルエーテル- 1N HCl aq. で分液し、1N HCl aq. 層を濃縮後乾燥した。半量を DMF 5 mL に溶解し、mono-tert-Butyl malonate 486 μ L

、HOBt 540 mg を加えた後、0 °C 下 PyBOP 2.08 g、DIEA 1394 μ L を加え、室温にて 15 時間撹拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HCl aq.、satd NaHCO₃ aq.、satd NaCl aq. で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製後ジエチルエーテル・石油エーテルを加え、沈殿として Z-Phe Ψ (NHCO)Gly-OBu^t を得た 304 mg (収率 33%)。うち 154 mg を MeOH 20 mL に溶解後 10% Pd-C を加え、水素気流下 2 時間接触還元を行った。触媒をろ去後溶媒を濃縮し、乾燥した。これを MeCN 10 mL に溶解し、Fmoc-OSu 152 mg、DIEA 78 μ L を加え 15 時間撹拌した。溶媒を留去後 AcOEt に溶解し 1N HCl aq.、satd. NaHCO₃ aq.、satd. NaCl aq. で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を濃縮し、ジエチルエーテル・石油エーテルを加え、沈殿として Fmoc-Phe Ψ (NHCO)Gly-OBu^t を得た 127 mg (収率 68%)。実施例 10 にて調製した Fmoc-Arg(Boc₂, Me)Phe-Rink Amide MBHA resin 63 mg に Fmoc-Leu を導入、脱 Fmoc 後、Fmoc-Phe Ψ (NHCO)Gly-OH (Fmoc-Phe Ψ (NHCO)Gly-OBu^t 25 mg TFA 3 分処理により調製)、0.5M HOAt 300 μ L、PyAOP 78 mg、DIEA 52 μ L を加え 6 時間振盪した。樹脂を洗浄後 DMF 2 mL、DIEA 9 μ L、Ac₂O 12 μ L を加え 30 分振盪した。樹脂を洗浄後 ABI 433A を用いペプチド鎖を伸長し、Boc-D-Tyr(Bu^t)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)Phe Ψ (NHCO)GlyLeuArg(Boc₂, Me)Phe-Rink Amide MBHA resin を得た。うち 34 mg に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / EDT (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 200 μ L を加え 2 時間撹拌した。反応溶液にエーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム (20 x 150mm) を用いた分取 HPLC で、A 液: 0.1%TFA-水、B 液: 0.1%TFA 含有アセトニトリルによる A/B: 76/24 ~ 66/34 への直線型濃度勾配溶出 (60 分) を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末 0.7 mg を得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1316.3 (計算値 1316.7)

HPLC 溶出時間: 18.7 分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A 液: 0.1%TFA-水、B 液: 0.1%TFA 含有アセトニトリルを用い、A/B: 10

0/0~0/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速: 1.0ml/分

【0089】

実施例 12 (合成法 L) : [10Ψ, CO]MS10 (化合物番号147) の製造

aminomethyl resin (substitution 0.77 mmol / g) 1.95 g に Boc-Thr(tBu) 0.83 g、PyBOP 2.34 g、HOBt 0.61 g、DIEA 0.87 mL を加え、3 時間攪拌した。樹脂を洗浄後、TFA / H₂O (95 / 5) 20 mL を加え、2 時間攪拌した。樹脂を洗浄後乾燥し、Thr-aminomethyl resin を得た 2.18 g (substitution 0.59 mmol / g)。本樹脂 455 mg に Fmoc-Phe-H 371 mg、1% DIEA / MeOH 10 mL を加え、60℃下 8 時間攪拌した。樹脂を洗浄し、oxazolidine樹脂を 540 mg 得た (substitution 0.37 mmol / g)。うち270 mgを用い、ABI 433A によりペプチド鎖を伸長した。半量を脱 Fmoc 後、その 1/3 量に TFA / PhSMe / m-cresol / TIS / H₂O (85 / 5 / 5 / 2.5 / 2.5) 2 mL を加え 2 時間振盪した。樹脂を洗浄し、20% AcOH aq. を 10 mL 加え 60℃下 4 時間振盪した。樹脂をろ去後溶媒を濃縮し、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム(20 x 150mm)を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 74/26~64/36への直線型濃度勾配溶出(60分)を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末2.3mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1287.4 (計算値1287.6)

HPLC溶出時間: 20.8 分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 10/0~30/70へ。直線型濃度勾配溶出(35分)。

流速: 1.0ml/分

【0090】

実施例 13 (合成法 M) : [N((CH₂)₃Gn)Gly⁹]-MS10 (化合物番号218) の製造

Fmoc-Phe-Rink Amide MBHA resin 192 mg を用い ABI 433A によりペプチド鎖を伸長し、Fmoc-GlyPhe-Rink Amide MBHA resin を得た。うち 1/4 量を脱 Fmoc

し、DMF 2 mL、AcOH 50 μ L、Boc- β -Ala-H 5 mg、NaBH₃CN 16 mg を加え、30 分間振盪した。樹脂を洗浄後 Fmoc-Leu 71 mg、CIP 56 mg、HOAt 27 mg、DIEA 105 mL を加え 15 時間振盪した。樹脂を洗浄後 ABI 433A を用いペプチド鎖を伸長し、Z-Tyr(Bzl)Asn(Trt)Trp(Boc)Asn(Trt)Ser(Bu^t)PheGlyLeuN((CH₂)₃NHBoc)GlyPhe-Rink Amide MBHA resin を得た。これに TFA / PhOH / H₂O / TIS / EDT (87.5 / 5 / 2.5 / 2.5 / 2.5) 1 mL を加え 2 時間攪拌した。樹脂をろ去後濃縮し、エーテルを加え沈殿とした後、半量を DMF 500 μ L に溶解し、1H-pyrazole-1-carboxamide hydrochloride 9 mg、DIEA 22 mL を加え、15 時間攪拌した。溶媒を留去後エーテルを加え沈殿とし、氷冷下 PhSMe 60 μ L、m-cresol 56 μ L、EDT 26 μ L、TFA 337 μ L、TMSBr 65 μ L を加え 2 時間攪拌した。溶媒を留去後エーテルを加え沈殿を得、遠心分離後、上清を除く操作を繰り返し洗浄を行い、残渣を酢酸水溶液で抽出、濾過により樹脂を除いた後、YMC D-ODS-5-ST S-5 120A カラム (20 x 150mm) を用いた分取HPLCで、A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルによるA/B: 74/26~64/36への直線型濃度勾配溶出 (60分) を行い、目的物を含む分画を集め凍結乾燥し白色粉末1.8mgを得た。

質量分析による (M+H)⁺ 1302.5 (計算値1302.7)

HPLC溶出時間: 18.6 分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)

溶離液: A液: 0.1%TFA-水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い、A/B: 100/0~30/70へ。直線型濃度勾配溶出 (35分)。

流速: 1.0ml/分

【0091】

実施例 14 (合成法N): MS10 (化合物番号3) の製造

市販p-メチルBHA樹脂 (0.77 mmole/g resin) をペプチド合成機ABI 430A の反応曹に入れ、Boc-Strategy (DCC-HOBt) ペプチド合成方法でBoc-Phe. Boc-Arg (Tos), Boc-Leu. Boc-Gly, Boc-Phe. Boc-Ser (Bzl)) , Boc-Asn. Boc-Trp (For), Boc-Asn. Boc-Tyr (Br-Z) を順に導入し目的の保護ペプチド樹脂を得た。この樹脂0.11gをp-クレゾール1ml、1, 4-ブタンジチオー

ル1. 2 mlと共に無水弗化水素10 ml中、0℃、60分攪拌した後、弗化水素を減圧留去し、残留物ヘジエチルエーテルを加え沈殿を濾過した。この沈殿に50%酢酸水を加え抽出し、不溶部分を除き、抽出液を十分に濃縮後、50%酢酸水で充填したセファデックス（商品名）G-25カラム（2.0 x 80cm）に付し、同溶媒で展開、主要画分を集め凍結乾燥し、白色粉末40mgを得た。半量をLiChroprep（商品名）RP-18を充填したクロマトカラム（2.6 x 60cm）に付け0.1%TFA水 200mlで洗浄、0.1%TFA水 300mlと0.1%TFA含有33%アセトニトリル水 300mlを用いた線型勾配溶出を行い、主要画分を集め凍結乾燥し目的とするペプチド2.2mgを得た。

質量分析による (M+H) 1302. 5 (計算値1302. 6)

HPLC溶出時間: 18. 6分

溶出条件:

カラム: Wakosil-II 5C18T 4.6 x 100mm

溶離液: A液: 0.1%TFA水、B液: 0.1%TFA含有アセトニトリルを用い A/B: 95/5~45/55へ直線型濃度勾配溶出 (25分)

流速: 1.0 ml/分

【0092】

実施例1~11と同様にして合成した化合物の構造と物理化学的性質を以下の表1~表11に示す。

【表 1】

化合物番号		M+H ⁺ (obs.)	M+H ⁺ (cal.)	HPLC (min.)	HPLC 様式	合成法
1	Metastatin	5858.35	5858.51	18.1	d	N
2	Lys-Asp-Leu-Pro-Asn-MS10	1869.6	1869.9	18.6	d	N
3	MS10	1302.5	1302.6	18.7	d	N
4	des(1)-MS10	1139.6	1139.6	18.1	d	N
17	[Pya(4)10]MS10	1303.6	1303.6	14.7	d	N
18	[Tyr(Me)10]MS10	1332.7	1332.7	17.7	d	N
19	[Phe(2F)10]MS10	1320.5	1320.6	17.8	d	N
23	[Tyr5]MS10	1378.6	1378.8	18.6	d	N
24	[Leu5]MS10	1328.7	1328.7	19.8	d	N
30	Acetyl-MS10	1344.5	1344.6	29.2	b	A
31	Fmoc-MS10	1524.6	1524.7	23.1	b	A
32	Leu-Pro-Asn-MS10	1626.8	1626.8	19.2	c	A
38	[D-Ser5]MS10	1302.5	1302.6	11.8	c	A
39	[D-Asn4]MS10	1302.5	1302.6	11.6	c	A
40	[D-Trp3]MS10	1302.5	1302.6	11.5	c	A
41	[D-Asn2]MS10	1302.5	1302.6	11.7	c	A
42	[D-Tyr1]MS10	1302.5	1302.6	11.4	c	A
43	[Leu10]MS10	1268.6	1268.7	11.5	c	A
44	[Lys9]MS10	1274.6	1274.6	11.7	c	A
45	[Ala8]MS10	1260.5	1260.6	10	c	A
50	[Ala7]MS10	1316.3	1316.7	12.2	c	A
51	[NMePhe10]MS10	1316.3	1316.7	22.7	a	A
53	des(1-3)-Fmoc-MS10	1061.2	1061.5	27.3	a	A
54	des(1-2)-Fmoc-MS10	1247.4	1247.6	29.6	a	A
55	des(1)-Fmoc-MS10	1361.6	1361.6	28.2	a	A
56	[Lys2]MS10	1316.6	1316.7	16.8	d	N
57	[Asp2]MS10	1303.7	1303.6	17.7	d	N
58	[Tyr2]MS10	1351.7	1351.7	18.2	d	N
59	[Leu2]MS10	1301.6	1301.7	19.2	d	N
60	[Pya(3)10]MS10	1303.6	1303.6	14.7	d	N
61	[Phe(4F)10]MS10	1320.6	1320.6	18.0	d	N
67	[Ala3]MS10	1187.4	1187.6	9.3	c	A

【表 2】

68	[Leu3]MS10	1229.6	1229.6	11.1	c	A
69	[Ser3]MS10	1203.5	1203.6	8.9	c	A
70	[Asp3]MS10	1231.6	1231.6	9	c	A
71	[Lys3]MS10	1244.6	1244.7	8.1	c	A
72	[Ala1]MS10	1210.5	1210.6	11.1	c	A
73	[Leu1]MS10	1252.6	1252.7	12.5	c	A
74	[Ser1]MS10	1226.6	1226.6	10.9	c	A
75	[Asp1]MS10	1254.4	1254.6	11	c	A
76	[Lys1]MS10	1267.6	1267.7	10	c	A
77	[Phe(4CN)10]MS10	1327.5	1327.6	17.2	d	N
78	[Trp(For)3, Phe(4CN)10]MS10	1355.6	1355.6	17.4	d	N
79	[Hph10]MS10	1316.5	1316.7	20.6	a	A
81	[NMeArg9]MS10	1316.3	1316.7	23.3	a	A
82	[Arg(Me)9]MS10	1316.5	1316.7	20.1	a	E
83	[Arg(Me2)asy9]MS10	1330.4	1330.7	21.3	a	A
87	des(4-5)-Boc-MS10	1201.6	1201.6	22.5	d	A
88	des(4-5)-MS10	1101.5	1101.5	18.6	d	A
90	[9Ψ10,CH2NH]MS10	1260.6	1260.7	19.8	a	D
91	[8Ψ9,CH2NH]MS10	1288.7	1288.7	20.5	a	D
94	[Ala9]MS10	1217.2	1217.6	13.1	c	A
95	[Leu9]MS10	1259.5	1259.6	15.2	c	A
96	[Dap9]MS10	1232.4	1232.6	12	c	A
97	[Har9]MS10	1316.3	1316.7	11.9	c	A
98	[Lys(Me2)9]MS10	1302.6	1302.7	11.8	c	A
99	[Leu7]MS10	1358.4	1358.7	14.2	c	A
100	[Tyr7]MS10	1408.4	1408.7	12.4	c	A
101	[Ser7]MS10	1332.6	1332.6	11.6	c	A
103	[Asp7]MS10	1360.3	1360.6	11.6	c	A
105	[Nle8]MS10	1302.3	1302.6	11.9	c	A
106	[Ile8]MS10	1302.3	1302.6	11.8	c	A
107	[Val8]MS10	1288.5	1288.6	11	c	A
108	[Cha8]MS10	1342.7	1342.7	13.7	c	A
109	[Tyr10]MS10	1408.4	1408.7	10.2	c	A
110	[Nal(2)10]MS10	1332.4	1332.6	13.5	c	A
111	[Phe(F5)10]MS10	1342.4	1342.7	13.5	c	A

【表 3】

112	[Cha10]MS10	1360.3	1360.6	13.4	c	A
114	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-MS10	1010.5	1010.5	13.8	c	A+H
121	des(1-4)-[Trp5]MS10					N
122	des(1-4)-Boc-[D-Trp5]-MS10					N
123	[NMeLeu8]MS10	1316.7	1316.7	12.7	c	A
126	[NMeSer5]MS10	1317	1316.7	11.8	c	A
127	[D-Asn4,NMePhe6]MS10	1316.7	1316.7	11.8	c	A
128	[10Ψ,CSNH]MS10	1318.4	1318.6	21.8	a	C
129	[Arg(Me2)sy9]MS10	1331.2	1330.7	20.9	a	A
130	[Phe(4Cl)10]MS10	1336.4	1336.6	13.1	c	A
131	[Phe(4NH2)10]MS10	1317.4	1317.6	8.3	c	A
132	[Phe(4NO2)10]MS10	1347.4	1347.6	12.2	c	A
133	[Nal(1)10]MS10	1352.6	1352.7	13.5	c	A
134	[Trp10]MS10	1341.5	1341.6	12	c	A
137	[Nle9]MS10	1259.4	1259.6	15.3	c	A
138	[Cit9]MS10	1303.4	1303.6	12.2	c	A
140	[Arg(Me)9,NMePhe10]MS10	1330.4	1330.7	21	a	E
141	[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	1316.9	1316.7	20.2	a	E
142	[D-Tyr1,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1316.7	1316.7	20.1	a	E
143	[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1316.7	1316.7	20.3	a	E
144	des(1-3)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10	1075.2	1075.5	26	a	E
145	des(1-2)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10	1261.2	1261.6	28.6	a	E
146	[10Ψ,CSNH,D-Tyr1]MS10	1318.4	1318.6	21.4	a	C
147	[10Ψ,CO]MS10	1287.4	1287.8	20.8	a	L
150	[Tyr6]MS10	1318.4	1318.6	10.2	c	A
151	[Nal(1)6]MS10	1352.6	1352.7	13.5	c	A
152	[Nal(2)6]MS10	1352.6	1352.7	13.6	c	A
153	[Phe(F5)6]MS10	1392.5	1392.6	13.7	c	A
154	[Phe(4F)6]MS10	1320.8	1320.6	12.3	c	A
156	[Cha6]MS10	1308.2	1308.5	13.2	c	A
158	[Tle8]MS10	1302.9	1302.5	11.8	c	A
163	[6Ψ7,CH2NH]MS10	1288.7	1288.7	18.2	a	D
165	[Dap(Gly)9]-MS10	1289.8	1289.6	19.2	a	E
166	[6Ψ7,CSNH]MS10	1318.7	1318.6	20.8	a	F

【表 4】

169	[D-Tyr1,Ala3,Arg(Me)9]MS10	1202.1	1201.6	9	c	E
170	[D-Tyr1,Ser3,Arg(Me)9]MS10	1218.2	1217.6	8.8	c	E
171	[D-Tyr1,Cha3,Arg(Me)9]MS10	1284.2	1283.7	12.1	c	E
172	[D-Tyr1,Cha6,Arg(Me)9]MS10	1402.9	1322.7	13.1	c	E
173	[D-Tyr1,Ala7,Arg(Me)9]MS10	1410.9	1330.7	12.2	c	E
174	[D-Tyr1,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1335.3	1335.7	11.7	c	E
176	[AzaGly7]MS10	1303.3	1303.6	18.9	a	G
179	[10Ψ,CONHO]MS10	1318.6	1318.6	11.6	c	A
180	[6Ψ7,CH2CONH]MS10	1316.3	1316.7	11.6	c	A
181	[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9]MS10	1370.6	1370.6	13.9	c	E
182	[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9,Trp10]MS10	1328.2	1328.7	21.3	a	E
183	[Phe(4NH2)9]MS10	1328.2	1308.6	19.4	a	A
184	[Phe(4-Guanidino)9]MS10	1350.4	1350.6	19.7	a	E
185	[Dap(GnGly)9]MS10	1331.2	1331.6	19.1	a	E
186	[Trp(For)10]MS10	1369.3	1369.6	19.6	a	B
187	[Abu8]MS10	1274.4	1274.6	10.4	c	A
189	[Ala(3-Bzt)10]MS10	1358.4	1358.6	13.4	c	A
190	[D-Tyr1,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1284.5	1284.7	19.3	a	H
191	[D-Tyr1,Ser3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1218.4	1218.6	15.9	a	H
192	[D-Tyr1,Arg(Et)9]MS10	1330.5	1330.7	18.9	a	E
193	[D-Tyr1,Arg(n-Pr)9]MS10	1344.8	1344.7	19.4	a	E
194	[D-Tyr1,Arg(Ac)9]MS10	1345.1	1344.6	18.8	a	E
197	[Phe(3F)10]MS10	1320.6	1320.6	12.2	c	A
198	[Phe(3,4F2)10]MS10	1338.7	1338.6	12.7	c	A
199	[Phe(3,4Cl2)10]MS10	1370.6	1370.6	13.1	c	A
200	[Phe(3CF3)10]MS10	1370.6	1370.6	13.1	c	A
201	[Ala(2-Qui)10]MS10	1353.4	1353.6	9.8	c	A
203	[D-Tyr1,Cha6,Arg(Me)9]MS10	1322.4	1322.7	12.9	c	E
204	[D-Tyr1,Ala7,Arg(Me)9]MS10	1330.4	1330.7	11.7	c	E
205	[D-Tyr1,Thr3,Arg(Me)9]MS10	1231.4	1231.6	9	c	E
206	[D-Tyr1,Ile3,Arg(Me)9]MS10	1243.6	1243.7	10.1	c	E
207	[D-Tyr1,Ser4,Arg(Me)9]MS10	1289.5	1289.6	11.7	c	E

【表 5】

208	[D-Tyr1,Thr4,Arg(Me)9]MS10	1303.4	1303.7	12	c	E
209	[D-Tyr1,Gln4,Arg(Me)9]MS10	1330.8	1330.7	11.6	c	E
210	[D-Tyr1,Ala4,Arg(Me)9]MS10	1273.7	1273.6	12.3	c	E
211	[D-Tyr1,Thr5,Arg(Me)9]MS10	1330.7	1330.7	11.7	c	E
212	[D-Tyr1,Ala5,Arg(Me)9]MS10	1300.5	1300.7	12.1	c	E
213	[D-Tyr1,Val8,Arg(Me)9]MS10	1302.5	1302.6	10.4	c	E
214	[D-Tyr1,Gln2,Arg(Me)9]MS10	1330.5	1330.7	11.4	c	E
215	[D-Tyr1,Thr2,Arg(Me)9]MS10	1303.4	1303.7	11.9	c	E
216	des(1)-[D-Asn2,Arg(Me)9]MS10	1153.3	1153.6	11.1	c	E
217	des(1)-[D-Tyr2,Arg(Me)9]MS10	1202.4	1202.6	12.3	c	E
218	[N((CH2)3Gn)Gly9]MS10	1302.5	1302.7	18.6	a	M
220	[Arg(Et)9]MS10	1330.7	1330.7	19.5	a	E
221	[D-Tyr1,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1232.5	1232.6	16.1	a	H
222	des(1)-[D-Tyr2,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1203.5	1203.6	19.3	a	H
223	des(1-2)-[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1039.5	1039.5	11	c	E
224	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Arg(Me)9] MS10	1202.4	1202.6	12.2	c	E
225	des(1)-[D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9] MS10	1153.6	1153.6	11.1	c	E
226	des(1)-[D-Tyr2,Ser3,Arg(Me)9] MS10	1103.5	1103.6	9.5	c	E
227	des(1)-[D-Tyr2,Thr3,Arg(Me)9] MS10	1117.3	1117.6	9.8	c	E
228	des(1)-[D-Tyr2,Ile3,Arg(Me)9]MS10	1129.6	1129.6	11.5	c	E
229	[D-Tyr1,Val3,Arg(Me)9]MS10	1229.5	1229.6	9.7	c	E
230	[D-Tyr1,D-Asn2,Arg(Me)9]MS10	1316.5	1316.7	11.8	c	E
231	[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9] MS10	1316.3	1316.7	11.7	c	E
232	[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1317	1317.6	21	a	H
233	[D-Tyr1,Ile3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1244.1	1244.7	20.9	a	H

【表 6】

234	[D-Tyr1,Val3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1230.5	1230.6	20.6	a	H
235	[D-Tyr1,Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1202.5	1202.6	20.5	a	H
236	[D-Tyr1,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1317.6	1317.6	20.9	a	H
237	[D-Tyr1,D-Asn2,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1317.6	1317.6	20.9	a	H
238	[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1317.6	1317.6	20.6	a	H
239	des(1)-[D-Tyr2,Ser3,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1104.1	1104.6	19	a	H
240	des(1)-[D-Tyr2,Ile3,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1130.1	1130.6	20.3	a	H
241	des(1)-[D-Tyr2,Thr3,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1188	1118.6	20.3	a	H
242	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1202.9	1203.6	21.2	a	H
244	[D-Tyr1,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1278.6	1278.6	10.5	c	H
245	[D-Tyr1,Nal(1)3,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1328.5	1328.7	12.3	c	H
246	[D-Tyr1,Nal(2)3,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1328.7	1328.7	12.3	c	H
247	[D-Tyr1,Phe(2Cl)3,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1315.6	1312.6	11.3	c	H
248	[D-Tyr1,Phe(3Cl)3,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1312.5	1312.6	11.6	c	H
249	[D-Tyr1,Phe(4Cl)3,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1312.5	1312.6	11.7	c	H
250	[D-Tyr1,Phe(4NH2)3,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1293.4	1293.6	7.8	c	H
251	[D-Tyr1,Pyra(3)3,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1279.4	1279.6	7.8	c	H

【表 7】

252	[D-Tyr1,D-Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1202.4	1202.6	8.5	c	H
253	[D-Tyr1,Pro3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1228.4	1228.6	8.6	c	H
254	des(1)-[D-Tyr2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1164.4	1164.6	11.8	c	H
255	des(1)-[D-Tyr2,Nal(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1214.5	1214.6	13.7	c	H
256	des(1)-[D-Pya(3)2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1149.3	1149.6	9.5	c	H
257	[D-Tyr1,D-Asn2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1278.5	1278.6	10.9	c	H
258	[D-Pya(3)1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1302.3	1302.6	10.1	c	H
259	[D-Ala1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1225.5	1225.6	10.7	c	H
260	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1025.2	1025.5	13.7	c	I
261	[7Ψ8,CH2NH]MS10	1288.1	1288.7	17.2	a	D
263	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propyl-MS10	996.1	996.5	18.3	a	D
264	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1011.1	1011.2	18.1	a	D+H
265	des(1-3)-Indole-3-carboxyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	997.3	997.5	12.6	c	I
266	des(1-3)-Indole-3-acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1011.3	1011.5	12.7	c	I
267	des(1-3)-4-(3-Indolyl)butyryl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1039.3	1039.5	14.4	c	I
268	des(1-3)-Diphenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1048.5	1048.5	15.7	c	I
269	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	986.7	986.5	13.5	c	I
270	Endo-Phe5a-[D-Tyr1,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1425.5	1425.7	13.4	c	H

【表 8】

271	des(1-2)-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1040.2	1040.5	10.4	c	H
272	des(1-2)-Acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1082.3	1082.6	12.8	c	H
273	des(1-2)-Amidino-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1082.3	1082.6	11.4	c	J
274	des(1-2)-Acetyl-[Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	967.3	967.5	9.6	c	H
275	des(1-2)-Acetyl-[Arg3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1052.2	1052.6	8.5	c	H
276	des(1-2)-Acetyl-[Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	997.2	997.5	9.4	c	H
277	des(1-3)-n-Hexanoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	952.2	952.5	13.4	c	I
278	des(1-3)-Cyclohexanecarbonyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	964.3	964.5	13.2	c	I
279	des(1-3)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1040.2	1040.5	20.1	a	J
280	[3Ψ4,CH2NH]MS10	1288.1	1288.7	18.5	a	D
281	[D-Tyr1,Pyra(2)6,Arg(Me)9]MS10	1317.3	1317.6	7.8	c	E
282	[D-Tyr1,Pyra(4)6,Arg(Me)9]MS10	1317.2	1317.6	8	c	E
283	[D-Tyr1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1284.3	1284.7	12.3	c	H
284	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1232.2	1232.6	8.6	c	H
285	[D-Tyr1,Pyra(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1279.2	1279.6	7.9	c	H
286	[D-Tyr1,Pyra(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1279.2	1279.6	7.7	c	H
287	[D-Tyr1,D-Ser2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1290.1	1290.6	11.4	c	H
288	[D-Tyr1,D-His2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1340.2	1340.7	10.3	c	H

【表 9】

289	[D-Pya(3)2,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10-(2-10)	1188.2	1188.6	10	c	H
290	[D-Pya(3)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1269.5	1269.7	10.9	c	H
291	[D-Pya(3)1,D-Tyr2,Cha3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1317.4	1318.7	12	c	H
293	[4Ψ5,CH2NH]MS10	1288.1	1288.7	18.4	a	D
294	[1Ψ2,CH2NH]MS10	1288.4	1288.7	19.2	a	D
295	[2Ψ3,CH2NH]MS10	1288.1	1288.7	18.2	a	D
296	[6Ψ7,CSNH,D-Tyr1,Arg(Me)9] MS10	1332.1	1332.6	20.5	a	F
297	[D-Tyr1,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1331.2	1330.7	11.3	c	H
298	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr5,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1331.1	1330.7	11.6	c	H
299	[1Ψ2,CH2NH,AzaGly7,Arg(Me)9]- MS10	1303.4	1330.7	11.3	c	D+H
300	[1Ψ2,CH2NH,D-Trp3,AzaGly7,Arg (Me)9]-MS10	1303.4	1303.7	10.8	c	D+H
301	[D-Tyr1,Ala(2-Qui)3,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1329.4	1329.6	9	c	H
302	[D-Tyr1,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg (Me)9]MS10	1279.4	1279.6	7.6	c	H
303	[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1279.4	1279.6	7.6	c	H
304	[D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me) 9]MS10	1279.4	1279.6	7.7	c	H
305	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly 7,Arg(Me)9]MS10	1165.4	1165.6	8	c	H
306	[D-Pya(4)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1269.5	1269.5	10.8	c	H
307	[7Ψ8,CH2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9] MS10	1302.2	1302.7	17.9	a	D+E

【表 10】

308	[6Ψ7,CH2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9] MS10	1302.3	1302.7	18.1	a	D+E
309	[Phg10]MS10	1288.8	1288.6	19.1	a	B
310	[Nar9]MS10	1288.8	1288.6	19.4	a	E
311	[Nar(Me)9]MS10	1302.3	1302.6	19.5	a	E
312	[Har(Me)9]MS10	1330.2	1330.7	19.5	a	E
313	[Dab9]MS10	1246.1	1246.6	19.3	a	A
314	[Orn9]MS10	1260.2	1260.6	19.3	a	A
315	[D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9] MS10	1121.3	1121.6	11.4	c	H
316	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg (Me)9,Phe(4F)10]MS10	1250.5	1250.6	17	a	H
317	[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7, Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	1297.4	1297.6	16.4	a	H
318	[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe (4F)10]MS10	1335.4	1335.6	19	a	H
319	[6Ψ7,NHCO,D-Tyr1,Arg(Me)9] MS10	1316.3	1316.7	18.7	a	K
320	des(6)-[7Ψ8,CH2CH2CONH,Phe7] MS10	1287.4	1287.7	12.19	c	A
322	des(1-3)-3-Pyridylpropionyl-[Aza Gly7,Arg(Me)9]MS10	987.4	987.5	8.09	c	I
323	des(1-3)-4-Imidazoleacetyl-[Aza Gly7,Arg(Me)9]MS10	962.5	962.5	7.87	c	I
324	des(1-3)-3-Piperidinecarbonyl- [AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	965.5	965.5	7.69	c	I
325	des(1-3)-1-Piperidineacetyl-[Aza Gly7, Arg(Me)9]MS10	979.5	979.5	8.52	c	I
326	des(1-3)-1-Methylpiperidinio-1- acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	993.4	993.6	8.71	c	I
327	des(1-3)-1-Pyridinioacetyl-[Aza Gly7,Arg(Me)9]MS10	973.4	973.5	8.09	c	I
328	des(1-3)-D-Glucronyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1030.2	1030.5	7.46	c	I

【表 11】

a:0-70% AcCN/35min, flow1ml/min, Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm)					
b:0-70% AcCN/35min, flow1ml/min, YMC ODS AM-301 (4.6 x 100mm)					
c:20-70% AcCN/25min, flow1ml/min, YMC ODS AM-301 (4.6 x 100mm) d:5-75% AcCN/35min, flow1ml/min, Wakosil-II 5C18 HG (4.6 x 100mm) 化合物番号 1 のみM [*] 値を示す。					

【0093】

試験例1: hOT7T175レセプター結合活性測定

(1) Cy-5標識metastin(40-54)の作製

Metastinのアミノ酸配列の40番目から54番目のアミノ酸配列を有する合成ペプチドに、そのアミノ末端に位置するリジンのε位のアミノ基を介してCy-5を導入し、さらにカルボキシル末端をアミド化したものをアマシャム バイオサイエンス社の有する合成技術により得た。この合成ペプチドを用いて結合阻害実験を行った。配列: (Cy-5)-KDLPNYNWNFSGLRF-NH₂

(2) 試験化合物、Cy-5標識metastin(40-54)およびhOT7T175発現CHO細胞を用いた結合阻害実験

hOT7T175発現CHO細胞は10%透析血清を含むMEM-α培地(核酸不含)で培養した。培地を除き、接着している細胞をPBSで洗浄した後、5mM EDTAを含むPBSを添加し、セルスクレーパーを用いて細胞をフラスコから剥がした。遠心操作の後、細胞を 1.11×10^5 cells/mlとなるように測定用バッファー(10mM HEPES pH7.4、140mM NaCl、2.5mM CaCl₂、3mM MgCl₂、0.5% BSA、0.01% NaN₃)に懸濁し、終濃度1nMのCy-5標識metastin(40-54)を加えた。96穴黒色クリアボトムプレート(アプライドバイオシステム社)の各wellに、総結合を調べるために1%ジメチルスルホキシドを含む測定用バッファーを10μL、非特異的結合を調べるために測定用バッファーで希釈した10μMの非標識ペプチド(標識したものと同一アミノ

酸配列) 溶液を $10\mu\text{L}$ 、試験化合物の結合阻害活性を調べるために測定用バッファで希釈した試験化合物を $10\mu\text{L}$ それぞれ添加し、さらに細胞懸濁液を $90\mu\text{L}$ ずつ分注した。1時間後、FMAT 8100 HTS system (アプライドバイオシステム社) で細胞に結合したCy-5標識metastin(40-54)量を測定した。特異的結合は、総結合から非特異的結合を減じた値である。試験化合物の結合阻害活性は、総結合から試験化合物を加えた場合の測定値を減じた値の特異的結合に対する比率で示される。試験化合物のレセプター結合活性を表12～表17に示す。

【0094】

【表 12】

化合物 番号		IC50(M)
1	Metastin	1.7E-07
3	MS10	6.5E-09
4	des(1)-MS10	2.6E-07
17	[Pya(4)10]MS10	6.6E-12
18	[Tyr(Me)10]MS10	7.7E-09
19	[Phe(2F)10]MS10	8.6E-09
23	[Tyr5]MS10	4.0E-07
24	[Leu5]MS10	8.3E-10
30	Acetyl-MS10	3.1E-08
31	Fmoc-MS10	9.3E-07
32	Leu-Pro-Asn-MS10	2.5E-08
39	[D-Asn4]MS10	8.3E-07
40	[D-Trp3]MS10	1.9E-08
41	[D-Asn2]MS10	2.1E-07
42	[D-Tyr1]MS10	5.7E-08
44	[Lys9]MS10	1.9E-07
50	[Ala7]MS10	1.9E-07
54	des(1-2)-Fmoc-MS10	4.5E-07
57	[Asp2]MS10	1.0E-07
58	[Tyr2]MS10	1.6E-08
59	[Leu2]MS10	3.4E-07
60	[Pya(3)10]MS10	1.7E-07
61	[Phe(4F)10]MS10	1.3E-08
67	[Ala3]MS10	2.7E-08
68	[Leu3]MS10	7.7E-09
69	[Ser3]MS10	8.3E-08
70	[Asp3]MS10	2.0E-07
71	[Lys3]MS10	6.6E-08
72	[Ala1]MS10	5.4E-07
73	[Leu1]MS10	2.2E-07
75	[Asp1]MS10	8.8E-07

【表 13】

77	[Phe(4CN)10]MS10	7.4E-09
78	[Trp(CHO)3, Phe(4CN)10]MS10	2.5E-08
82	[Arg(Me)9]MS10	4.1E-09
83	[Arg(Me2)asy9]MS10	2.5E-08
97	[Har9]MS10	3.7E-07
101	[Ser7]MS10	1.0E-07
105	[Nle8]MS10	8.8E-07
107	[Val8]MS10	1.2E-07
109	[Tyr10]MS10	2.3E-08
110	[Nal(2)10]MS10	2.4E-08
111	[Phe(F5)10]MS10	1.4E-07
112	[Cha10]MS10	3.7E-07
114	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-MS10	5.5E-07
128	[10Ψ,CSNH]MS10	5.5E-08
129	[Arg(Me2)sy9]MS10	8.3E-08
130	[Phe(4Cl)10]MS10	4.2E-08
131	[Phe(4NH2)10]MS10	1.2E-07
132	[Phe(4NO2)10]MS10	9.3E-08
133	[Nal(1)10]MS10	3.3E-07
134	[Trp10]MS10	1.1E-07
141	[D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	5.1E-08
142	[D-Tyr1,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	2.6E-08
143	[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	7.7E-09
145	des(1-2)-Fmoc-[Arg(Me)9]MS10	1.2E-07
146	[10Ψ,CSNH,D-Tyr1]MS10	3.7E-07
150	[Tyr6]MS10	3.2E-07
151	[Nal(1)6]MS10	3.0E-07
152	[Nal(2)6]MS10	1.8E-07
153	[Phe(F5)6]MS10	3.9E-07
154	[Phe(4F)6]MS10	6.0E-08
156	[Cha6]MS10	4.9E-08
163	[6ψ7,CH2NH]MS10	2.5E-07
166	[6ψ7,CSNH]MS10	9.4E-09
169	[D-Tyr1,Ala3,Arg(Me)9]MS10	1.6E-07
170	[D-Tyr1,Ser3,Arg(Me)9]MS10	2.6E-07

【表 1 4】

171	[D-Tyr1,Cha3,Arg(Me)9]MS10	1.1E-07
174	[D-Tyr1,Arg(Me)9,Trp10]MS10	4.2E-07
176	[AzaGly7]MS10	5.2E-08
181	[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9]MS10	1.9E-08
182	[D-Tyr1,Cha3,6,Arg(Me)9,Trp10]MS10	9.8E-08
186	[Trp(CHO)10]MS10	4.6E-07
187	[Abu8]MS10	7.2E-07
189	[Ala(3-Bzt)10]MS10	2.3E-07
190	[D-Tyr1,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.2E-08
191	[D-Tyr1,Ser3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.0E-07
192	[D-Tyr1,Arg(Et)9]MS10	5.3E-07
193	[D-Tyr1,Arg(n-Pr)9]MS10	9.2E-07
194	[D-Tyr1,Arg(Ac)9]MS10	2.1E-07
197	[Phe(3F)10]MS10	1.7E-07
198	[Phe(3,4F2)10]MS10	1.7E-07
199	[Phe(3,4Cl2)10]MS10	4.7E-07
200	[Phe(3CF3)10]MS10	3.4E-07
201	[Ala(2-Qui)10]MS10	8.2E-07
203	[D-Tyr1,Cha6,Arg(Me)9]MS10	3.7E-08
204	[D-Tyr1,Ala7,Arg(Me)9]MS10	6.8E-07
205	[D-Tyr1,Thr3,Arg(Me)9]MS10	2.6E-07
206	[D-Tyr1,Ile3,Arg(Me)9]MS10	8.5E-08
208	[D-Tyr1,Thr4,Arg(Me)9]MS10	8.3E-07
210	[D-Tyr1,Ala4,Arg(Me)9]MS10	7.3E-07
211	[D-Tyr1,Thr5,Arg(Me)9]MS10	4.4E-08
212	[D-Tyr1,Ala5,Arg(Me)9]MS10	3.6E-08
213	[D-Tyr1,Val8,Arg(Me)9]MS10	1.9E-07
214	[D-Tyr1,Gln2,Arg(Me)9]MS10	3.9E-07
215	[D-Tyr1,Thr2,Arg(Me)9]MS10	2.5E-07
216	des(1)-[D-Asn2,Arg(Me)9]MS10	7.0E-07
217	des(1)-[D-Tyr2,Arg(Me)9]MS10	2.5E-07
220	[Arg(Et)9]MS10	3.3E-07
221	[D-Tyr1,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.5E-08
222	des(1)-[D-Tyr2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.3E-08
223	des(1-2)-[D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	7.6E-07

【表 1 5】

224	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	1.4E-07
225	des(1)-[D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	4.1E-07
226	des(1)-[D-Tyr2,Ser3,Arg(Me)9]MS10	1.0E-07
227	des(1)-[D-Tyr2,Thr3,Arg(Me)9]MS10	4.8E-08
228	des(1)-[D-Tyr2,Ile3,Arg(Me)9]MS10	4.0E-08
229	[D-Tyr1,Val3,Arg(Me)9]MS10	1.3E-07
230	[D-Tyr1,D-Asn2,Arg(Me)9]MS10	2.5E-07
231	[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,Arg(Me)9]MS10	5.5E-08
232	[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.9E-08
233	[D-Tyr1,Ile3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.3E-08
234	[D-Tyr1,Val3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.7E-08
235	[D-Tyr1,Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.0E-07
236	[D-Tyr1,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.2E-08
237	[D-Tyr1,D-Asn2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.7E-08
238	[D-Tyr1,D-Asn2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.9E-08
239	des(1)-[D-Tyr2,Ser3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.2E-07
240	des(1)-[D-Tyr2,Ile3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.7E-08
241	des(1)-[D-Tyr2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.6E-08
242	des(1)-[D-Tyr2,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.0E-08
244	[D-Tyr1,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.7E-08
245	[D-Tyr1,Nal(1)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.8E-08
246	[D-Tyr1,Nal(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.1E-09
247	[D-Tyr1,Phe(2Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.5E-08
248	[D-Tyr1,Phe(3Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.8E-08
249	[D-Tyr1,Phe(4Cl)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.5E-07
250	[D-Tyr1,Phe(4NH2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.7E-09
251	[D-Tyr1,Pyra(3)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	8.7E-08
252	[D-Tyr1,D-Ala3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.8E-07
253	[D-Tyr1,Pro3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.7E-08
254	des(1)-[D-Tyr2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.1E-08
255	des(1)-[D-Tyr2,Nal(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.3E-08
256	des(1)-[D-Pya(3)2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.2E-08
257	[D-Tyr1,D-Asn2,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.0E-08
258	[D-Pya(3)1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.0E-08
259	[D-Ala1,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.5E-07

【表 16】

260	des(1-3)-3-(3-Indolyl)propionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.2E-07
261	[7ψ8,CH2NH]MS10	3.9E-07
265	des(1-3)-Indole-3-carboxyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.5E-08
266	des(1-3)-Indole-3-acetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.3E-07
267	des(1-3)-4-(3-Indolyl)butyryl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	3.6E-07
268	des(1-3)-Diphenylacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.5E-07
269	des(1-3)-3-Phenylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.7E-07
270	Endo-Phe5a-[D-Tyr1,Phe3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.5E-08
271	des(1-2)-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.2E-07
272	des(1-2)-Acetyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	5.4E-07
273	des(1-2)-Amidino-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	3.0E-07
275	des(1-2)-Acetyl-[Arg3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.1E-07
276	des(1-2)-Acetyl-[Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.8E-07
277	des(1-3)-n-Hexanoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.4E-08
278	des(1-3)-Cyclohexanecarbonyl-[AzaGly7, Arg(Me)9]MS10	1.1E-07
279	des(1-3)-2-(Indol-3-yl)ethylcarbamoyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.9E-08
281	[D-Tyr1,Pya(2)6,Arg(Me)9]MS10	2.3E-07
283	[D-Tyr1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	6.9E-10
284	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	3.4E-08
285	[D-Tyr1,Pya(2)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.0E-08
286	[D-Tyr1,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.7E-08
287	[D-Tyr1,D-Ser2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.3E-09
288	[D-Tyr1,D-His2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.2E-11
289	[D-Pya(3)2,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10-(2-10)	8.4E-09
290	[D-Pya(3)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.4E-09
291	[D-Pya(3)1,D-Tyr2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.1E-10
294	[1ψ2,CH2NH]MS10	3.0E-08
295	[2ψ3,CH2NH]MS10	6.8E-07
296	[6ψ7,CSNH,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	1.4E-08
297	[D-Tyr1,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	9.3E-10
298	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr5,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.5E-10
299	[1ψ2,CH2NH,AzaGly7,Arg(Me)9]-MS10	1.2E-09
300	[1ψ2,CH2NH,D-Trp3,AzaGly7,Arg(Me)9]-MS10	3.8E-09
301	[D-Tyr1,Ala(2-Qui)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.5E-08

【表 17】

302	[D-Tyr1,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	7.7E-09
303	[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.0E-10
304	[D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.0E-09
305	des(1)-[D-Tyr2,D-Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	1.3E-09
306	[D-Pya(4)1,D-Asn2,Cha3,AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.4E-09
307	[7ψ8,CH2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	6.4E-08
308	[6ψ7,CH2NH,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	3.5E-07
310	[Nar9]MS10	3.1E-07
311	[Nar(Me)9]MS10	4.7E-07
312	[Har(Me)9]MS10	1.0E-07
313	[Dab9]MS10	6.9E-07
314	[Orn9]MS10	4.7E-07
316	[D-Tyr1,D-Asn2,Thr3,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	2.6E-08
317	[D-Tyr1,D-Asn2,Pya(4)3,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	2.1E-09
318	[D-Tyr1,AzaGly7,Arg(Me)9,Phe(4F)10]MS10	9.9E-10
319	[6Ψ7,NHCO,D-Tyr1,Arg(Me)9]MS10	9.7E-09
322	des(1-3)-3-Pyridylpropionyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	5.4E-08
323	des(1-3)-4-Imidazoleacetyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	2.8E-07
328	des(1-3)-D-Glucronyl-[AzaGly7,Arg(Me)9]MS10	4.7E-07

【0095】

試験例 2 : FLIPRを用いた細胞内Caイオン濃度上昇活性の測定

特開2000-312590記載の方法でFLIPRを用いた細胞内Caイオン濃度上昇活性の測定を実施した。

hOT7T175安定発現細胞株は動物細胞発現用プラスミドpAK-rOT175をCHO/dhfr⁻細胞にCellPect Transfection kit (Amersham Pharmacia Biotech社)を用いて形質導入することにより取得した。まず、蒸留水240 μLに溶解したプラスミドDNA 9.6 μgに対してBuffer A (CellPect Transfection kitに添付) 240 μLを添加し、攪拌し、10分間静置後、Buffer B (CellPect Transfection kitに添付) 480 μLを添加し、激しく攪拌し該DNAを含有するリポソームを形成させた。4x 10⁵個のCHO/dhfr⁻細胞 (ATCCより入手) を60 mmシャーレに播き、10%のウシ胎児血清 (BIO WHITTAKER社) を含むHam' s F-12培地 (日水製薬株式会社) 中で37℃

、5%炭酸ガス中で2日間培養した後、該リボソーム480mlをシャーレの該細胞上に滴下させた。これを、37℃、5%炭酸ガス中にて6時間培養した後、血清を含まないHam's F-12培地で2回細胞を洗浄し、シャーレの該細胞上に15%グリセロール3 mlを添加し2分間処理した。これを、再度、血清を含まないHam's F-12培地で2回洗浄した後、10%のウシ胎児血清を含むHam's F-12培地中で37℃、5%炭酸ガス中で15時間培養した。該細胞をトリプシン処理により分散させてシャーレから回収し、 1.25×10^4 個ずつ6-well plateに播き、透析済み10%ウシ胎児血清 (JR H BIOSCIENCES社) を含むDulbecco's modified Eagle medium (DMEM) 培地 (日本製薬株式会社) 中にて37℃、5%炭酸ガス中にて培養を開始した。プラスミドの導入された形質転換CHO細胞は該培地中で生育するが非導入細胞は次第に死滅していくので、培養開始1日目、および2日目に培地を交換して死滅細胞を除去した。培養開始8-10日後に生育してきた形質転換CHO細胞のコロニーを約20個単離した。これらのコロニーの細胞からリガンドペプチドであるメタスチンに対して高い反応性を示す細胞 (以後hOT7T175/CHOと略称する) を選別し、以降の実験に用いた。

合成ペプチドについて、hOT7T175/CHOにおける細胞内Caイオン濃度上昇活性の測定をFLIPR (Molecular Devices社) を用いて行った。

hOT7T175/CHOは10%透析処理済ウシ胎児血清 (以後dFBSと略称する) を加えたDMEM (以下10%dFBS/DMEMとする) を用いて継代培養し、実験に用いた。hOT7T175/CHOをそれぞれ 15×10^4 cells/mlとなるように10%dFBS-DMEMに懸濁し、FILPR用96穴プレート (Black Plate clear bottom、Coster社) へ、各ウェルあたり200 μ L ずつ蒔き (3.0×10^4 cells/200 μ L/ウェル)、37℃-5%CO₂インキュベーター中で一晚培養した (以後細胞プレートと略称する)。HANKS/HBSS (HANKS 9.8 g、炭酸水素ナトリウム0.35 g、1M HEPES 20 ml、1N水酸化ナトリウムでpH 7.4に合わせた後、フィルター滅菌処理) 21 ml、250 mM Probenecid 210 μ l、ウシ胎児血清 (FBS) 210 μ l (HANKS/HBSS- Probenecid-FBS) を混合した。

また、Fluo3-AM2バイアル (50 μ g/バイアル) をジメチルスルフォキシド21 μ L、20% Pluronic acid 21 μ Lに溶解し、これを上記HANKS/HBSS- Probenecid-FBS 10 mlに加え、混和後、培養液を除いた細胞プレートに各ウェルあたり100 μ L

ずつ分注し、37℃-5%CO₂インキュベーター中で1時間インキュベートした〈色素ローディング〉。ペプチドを 1×10^{-3} Mとなるようジメチルスルフォキシドに溶解した。このペプチド溶液を2.5 mM Probenecid、0.2%BSA、0.1% CHAPSを含むHANKS/HBSS を用いて希釈し、FLIPR用96穴プレート（V-Bottomプレート、Coster社）へ移した（以後、サンプルプレートとする）。細胞プレートの色素ローディング終了後、HANKS/HBSSに2.5 mM Probenecidを加えた洗浄バッファーでプレートウォッシャーを用いて細胞プレートを4回洗浄し、洗浄後100 μ Lの洗浄バッファーを残した。この細胞プレートとサンプルプレートをFLIPRにセットし、FLIPR装置により自動的にサンプルプレートから0.05 mlのサンプルを細胞プレートへと移して、細胞の応答反応を促した。180秒間の細胞内カルシウムイオン濃度の変化を継時的に測定した。表18～表20に細胞内Caイオン濃度上昇活性[Metastin(1-54)に対する比活性で表示]を示す。

【0096】

【表 18】

化合物番号	比活性
Metastin(1-54)	1
Metastin(45-54)	10
17	5
19	2
30	10
54	5
55	5
78	10
97	10
101	10
109	20
110	20
111	3
112	2
114	3
128	10
130	10
131	3
134	30
143	3
144	1
146	10
152	5
154	5
156	2

【表 19】

166	5
172	1
173	1
174	10
176	5
182	5
192	1
198	10
206	10
220	5
222	5
228	5
232	3
242	2
248	2
258	2
260	5
265	3
266	2
267	2
268	1
269	3
270	1
273	5
274	1
279	5
286	2

【表 20】

294	10
296	3
303	5
305	5
307	1
308	2
310	3
312	3
315	1
318	5
319	3
322	1

【0097】

試験例 3：hOT7T175発現CHO細胞における細胞増殖阻害活性の測定

hOT7T175発現CHO細胞（以後、hOT7T175とする）を10% dialyzed FBSを添加したDMEM（以後、10% dFBS/DMEMとする）を用いて培養し、以下のアッセイに用いた。hOT7T175をそれぞれ10,000 cells/mlとなるように10% dFBS/DMEMに懸濁し、96 well plateに各ウェルあたり100 μ Lずつ播き（1,000 cells/well）、37℃-5% CO₂インキュベーター中で一晩培養した。翌日培地を除き、0.5% BSAを添加した10% dFBS/DMEM（以後、0.5% BSA/10% dFBS/DMEMとする）を90 μ L加えた。続いて、各ウェルに0.5% BSA/10% dFBS/DMEMに溶解したメタスチンもしくはメタスチン誘導体溶液10 μ Lを加え、37℃-5% CO₂インキュベーター中で3日間培養した。Cell Counting Kit-8溶液（同仁化学研究所）を各ウェルに10 μ L加え、37℃-5% CO₂インキュベーター中で4時間培養し、450nmの吸光度を測定した。

Metasti(1-54)、Metastin(45-54)、合成化合物の細胞増殖阻害活性を表 2 1 に示す。

【 0 0 9 8 】

【表 21】

化合物 番号	IC50 (M)
305	8.94E-09
232	9.67E-09
286	1.83E-08
303	4.12E-08
322	7.19E-08
141	8.70E-08
1-54	2.12E-07
45-54	8.51E-06

*1-54はMetastin(1-54)を45-54はMetastin(45-54)を示す。

【0099】

試験例 4 : hOT7T175発現CHO細胞における遊走阻害活性の測定

hOT7T175発現CHO細胞（以後、hOT7T175とする）を10% dialyzed FBSを添加したDMEM（以後、10% dFBS/DMEMとする）を用いて培養しアッセイに用いた。また、24-well 6.5mm Transwell(pore size 8.0 μ m) (COSTAR) は以下の方法によりフィブロネクチン処理を行いアッセイに用いた。すなわち、Transwellの上下室に1 μ g/mlのウシフィブロネクチン(ヤガイ株式会社)0.5mlを加え、室温で10分間静置し、フィブロネクチン溶液を除き、さらに風乾させた。hOT7T175をDMEMで3回洗った後、0.5% BSAを添加したDMEM（以後、0.5% BSA/DMEMとする）に 2.5×10^6 cells/mlとなるように懸濁した。メタスチンもしくはメタスチン誘導体を 0.5% B

SA/DMEMで希釈した。Transwellの下室に20% FBSを添加した0.5% BSA/DMEM (或いはnegative controlの場合には0.5% BSA/DMEM)を600 μ L加え、上室に細胞懸濁液50 μ L、メタスチンもしくはメタスチン誘導体希釈溶液(或いはpositive controlの場合には0.5% BSA/DMEM)を50 μ L加えた。37℃-5% CO₂インキュベーター中で7時間培養した後、培養液をのぞき、Phosphate-buffered salineで湿らせた綿棒でフィルター上面をぬぐい、フィルター上面の細胞を全て除いた。ディフクイック(国際試薬株式会社)でフィルターを固定、染色し、フィルター下面に遊走した細胞数を数えた。遊走阻害活性を図1に示す。

【0100】

試験例5：腫瘍増殖抑制活性評価

ヒト結腸癌由来細胞株SW620担癌マウスを用い、Metastin(1-54) (以下、Metastinと標記する) および化合物(化合物番号305,322)のin vivoでの腫瘍増殖抑制作用について評価した。

蒸留水(大塚蒸留水)に溶解した1 mMのMetastin、0.1 mMおよび1 mMの化合物、およびvehicleとしての蒸留水をそれぞれ100 μ Lずつ充填したAlza 浸透圧ポンプ(0.25 μ L/hour, 14 days release, Model 1002)をエーテル麻酔下でBALB/c AnN-nu(6週齢、雌、日本チャールズリバー)マウス背部の皮下に埋め込み14日間の持続投与を開始した。実験数は、Metastin投与群とvehicle投与群はn=10、化合物投与群はいずれもn=11とした。翌日にヒト大腸癌由来細胞株SW620細胞(ATCC) 2×10^6 cellsを200 μ Lの0.15M NaClを含む20 mMリン酸緩衝液(pH 7.2) (PBS)に溶解し、上記のマウスの左脇腹に皮下投与した。細胞を投与した日を0日目として、細胞投与4日目より13日目まで1日または2日おきに腫瘍を電子ノギスで測定し、腫瘍体積を(短径)² × 長径/2で算出した。図2に示す様に、Metastin投与群(24 nmol/day/mouse x 14 days)は、投与6日目にvehicle群に比較して有意な増殖抑制作用を示した。一方、化合物322投与群は、Metastinの1/10の投与量(2.4 nmol/day/mouse x 14 days)で投与6日目から8日目までvehicle群に比較して有意な腫瘍増殖抑制活性を示した。また、Metastinと同用量の化合物322投与群(24 nmol/day/mouse x 14 days)は、投与6日目から11日目までvehicle群に比較して有意な腫瘍増殖抑制活性を示し、投与11日目ではMetastin投与群と比較しても

有意な腫瘍増殖抑制活性を示した。以上の結果から、Metastinはin vivoにおいても腫瘍増殖抑制作用を示し、化合物322は、Metastinの10倍以上の腫瘍増殖抑制作用を有することが明らかとなった。

同様に化合物305についての結果を図3に示す。Metastin投与群(24 nmol/day/mouse x 14 days)は、投与5-7日目にvehicle群に比較して有意な増殖抑制作用を示した。一方、化合物305投与群は、Metastinの1/10の投与量(2.4 nmol/day/mouse x 14 days)で投与5日目から11日目までvehicle群に比較して有意な腫瘍増殖抑制活性を示した。また、Metastinと同用量の化合物305投与群(24 nmol/day/mouse x 14 days)は、投与5日目から9日目までvehicle群に比較して有意な腫瘍増殖抑制活性を示し、化合物305もin vivoにおいてMetastinの10倍以上の腫瘍増殖抑制作用を示すことが明らかとなった。

【0101】

【発明の効果】

本発明のメタスチン誘導体またはその塩あるいはそのプロドラッグは、優れた癌転移抑制作用や癌増殖抑制作用に加え、優れた血中安定性を有しており、癌（例えば、肺癌、胃癌、肝癌、膵癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌等）の予防・治療薬として有用である。本発明のメタスチン誘導体またはその塩あるいはそのプロドラッグは、膵臓機能調節作用を有しており、膵臓疾患（例えば、急性または慢性膵炎、膵癌等）の予防・治療薬として有用である。本発明のメタスチン誘導体またはその塩あるいはそのプロドラッグは、胎盤機能調節作用を有しており、絨毛癌、胞状奇胎、侵入奇胎、流産、胎児の発育不全、糖代謝異常、脂質代謝異常または分娩誘発の予防・治療薬として有用である。

【0102】

【配列表】

[SEQUENCE LISTING]

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Metastin Derivatives

<130> B02408

<160> 2

<210> 1

<211> 54

<212> PRT

<213> Human

<400> 1

Gly Thr Ser Leu Ser Pro Pro Pro Glu Ser Ser Gly Ser Arg Gln Gln

1

5

10

15

Pro Gly Leu Ser Ala Pro His Ser Arg Gln Ile Pro Ala Pro Gln Gly

20

25

30

Ala Val Leu Val Gln Arg Glu Lys Asp Leu Pro Asn Tyr Asn Trp Asn

35

40

45

Ser Phe Gly Leu Arg Phe

50

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Human

<400> 2

Tyr Asn Trp Asn Ser Phe Gly Leu Arg Phe

1

5

10

【図面の簡単な説明】

【図 1】 hOT7T175発現CHO細胞を用いた化合物 3 2 2、化合物 3 0 5、化合物 3 0 3、化合物 2 8 6、化合物 2 3 2、化合物 1 4 1 の遊走阻害活性評価を示す。横軸の F B S - は F B S 無添加の場合、F B S + は F B S 添加の場合、3 2 2 は化合物 3 2 2 添加の場合、3 0 5 は化合物 3 0 5 添加の場合、3 0 3 は化合物 3 0 3 添加の場合、2 8 6 は化合物 2 8 6 添加の場合、2 3 2 は化合物 2 3 2 添加の場合、1 4 1 は化合物 1 4 1 添加の場合、(1-54) はメタスチン (1-5

4) 添加の場合、(45-54) はメタスチン 45-54 添加の場合を示す。縦軸は、FBS 添加の場合の遊走活性を 100%とした場合の相対活性を示す。

【図 2】 ヒト結腸癌由来細胞株 SW620 担癌マウスを用いた化合物 322 および Metastin (1-54) の腫瘍増殖抑制活性評価を示す。値は(平均値)±(標準誤差)を示す。◇は Vehicle (蒸留水) を、○は化合物 322 (0.1 mM) を、●は化合物 322 (1 mM) を、■は Metastin (Metastin 1-54) を添加した時の結果を示す。横軸は投与後の日数を示す。横軸上のバーは投与期間を示す。縦軸は腫瘍体積 (mm³) を示す。

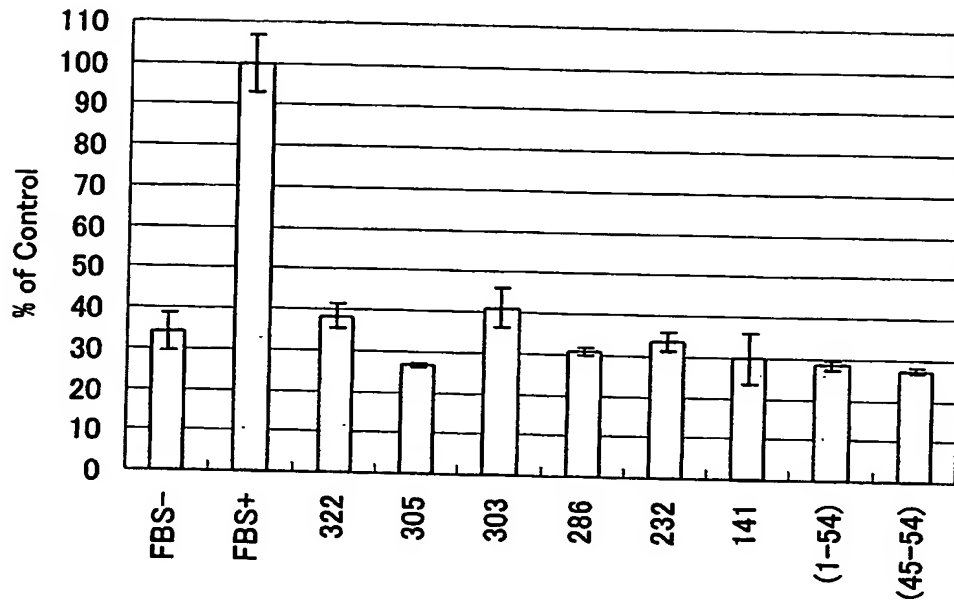
【図 3】 ヒト結腸癌由来細胞株 SW620 担癌マウスを用いた化合物 305 および Metastin (1-54) の腫瘍増殖抑制活性評価を示す。値は(平均値)±(標準誤差)を示す。◇は Vehicle (蒸留水) を、○は化合物 305 (0.1 mM) を、●は化合物 305 (1 mM) を、■は Metastin (Metastin 1-54) を添加した時の結果を示す。横軸は投与後の日数を示す。横軸上のバーは投与期間を示す。縦軸は腫瘍体積 (mm³) を示す。

【書類名】

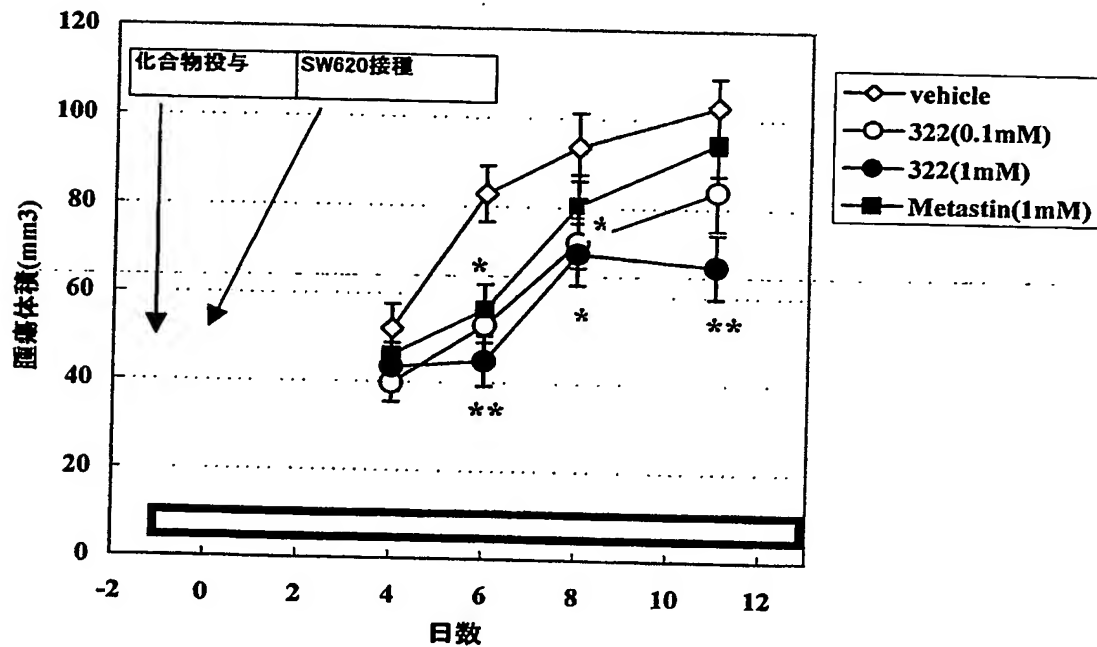
図面

【図1】

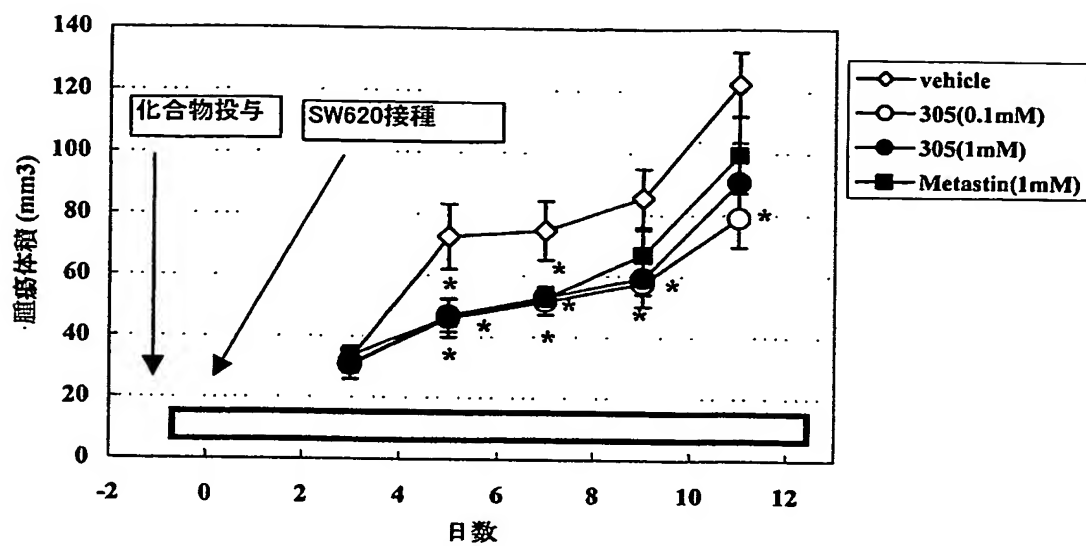
Metastin誘導体Migration Assay



【図2】



【図 3】



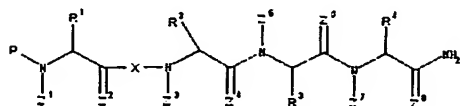
【書類名】要約書

【要約】

【課題】血中安定性に優れ、癌転移抑制作用又は癌増殖抑制作用を有するメタスチン誘導体を提供する。

【解決手段】 式

【化 1】



〔式中、Z¹、Z³、Z⁵及びZ⁷はH又はC₁－3アルキル基を、Z²、Z⁴、Z⁶及びZ⁸はH、O又はSを、R¹は(1) H、(2) カルバモイル基、ヒドロキシル基及び芳香族環基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁－8アルキル基を、R²は(1) H又は(2) 環状又は鎖状のC₁－10アルキル基又は(3) 環状アルキル基と鎖状アルキル基からなるC₁－10アルキル基を、R³は塩基性基を有するC₁－8アルキル基、塩基性基を有するアラルキル基、塩基性基を有する炭素数7以下の非芳香性炭素環基を有するC₁－4アルキル基、又は塩基性基を有している炭素数7以下の非芳香性複素環基を有するC₁－4アルキル基を、R⁴はC₆－12芳香族炭素環基、芳香族複素環基、C₈－14芳香族縮合環基、芳香族縮合複素環基、非芳香性炭素環基及び炭素数7以下の非芳香性複素環基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁－4アルキル基を、Xは－NHCH(Q¹)YQ²C(Z⁹)－(Q¹はC₆－12芳香族炭素環基、芳香族複素環基、C₈－14芳香族縮合環基、芳香族縮合複素環基、炭素数7以下の非芳香性炭素環基及び炭素数7以下の非芳香性複素環基から成る群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁－4アルキル基を、Q²はCH₂、NH又はOを、Yは－CONH－、－CSNH－、－CH₂NH－、－NHCO－、－CH₂O－、－CH₂S－又はCH₂CH₂－を、Z⁹はH、O又はSを、Pは(1) H、(2) 配列番号：1で表わされるアミノ酸配列の第1～48番目のアミノ酸配列のC末端側から任意の連続した又は不連続に結合したアミノ酸残基、(3) J¹－J²－C(J³)(Q³)Y¹C(

$J^4)(Q^4)Y^2C(J^5)(Q^5)Y^3C(J^6)(Q^6)C(Z^{10})-($
 J^1 は(a)H又は(b)環基で置換されていてもよい、(i) C_{1-15} アシル基、(ii) C_{1-15} アルキル基、(iii)カルバモイル基、(iv) C_{1-15} アルキルカルバモイル基、(v) C_{1-15} アルカノイルカルバモイル基、(vi)アミノカルバモイル基、(vii) C_{1-15} アルキルアミノカルバモイル基、(viii)オキシカルボニル基、(ix) C_{1-15} アルコキシカルボニル基、(x)スルホニル基、(xi)アミジノ基、(xii) C_{1-15} アルキルアミジノ基、(xiii) C_{1-15} アシルアミジノ基、(xiv) C_{1-15} アルキルスルホニル基又は(xv)オキサリル基を、 J^2 はNH、 CH_2 、O又はSを、 $J^3 \sim J^6$ はH又は C_{1-3} アルキル基を、 $Q^3 \sim Q^6$ は C_{6-12} 芳香族炭素環基、芳香族複素環基、 C_{8-14} 芳香族縮合環基、芳香族縮合複素環基、炭素数7以下の非芳香性炭素環基及び炭素数7以下の非芳香性複素環基、アミノ基、グアニジノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基及びスルフヒドリル基から成る群から選ばれる置換基を有していてもよい C_{1-4} アルキル基又はHを示し、 J^3 と Q^3 、 J^4 と Q^4 、 J^5 と Q^5 、 J^6 と Q^6 が結合することで、あるいは J^2 と Q^3 、 Y^1 と Q^4 、 Y^2 と Q^5 、 Y^3 と Q^6 が結合することで環を形成してもよい、 $Y^1 \sim Y^3$ は $-CONJ^{13}-$ 、 $-CSNJ^{13}-$ 、 $-CJ^{14}NJ^{13}-$ 又は $NJ^{13}CO-$ (J^{13} 及び J^{14} はH又は C_{1-3} アルキル基)で示される基を示し、 Z^{10} はH、O又はS)で表わされる基、(4) $J^1-J^2-C(J^7)(Q^7)Y^2C(J^8)(Q^8)Y^3C(J^9)(Q^9)C(Z^{10})-($ (J^1 及び J^2 は前記と同意義、 $J^7 \sim J^9$ は J^3 と同意義、 $Q^7 \sim Q^9$ は Q^3 と同意義、 Y^2 及び Y^3 は前記と同意義、 Z^{10} は前記と同意義、 J^7 と Q^7 、 J^8 と Q^8 、 J^9 と Q^9 が結合することで、あるいは J^2 と Q^7 、 Y^2 と Q^8 、 Y^3 と Q^9 が結合することで環を形成してもよい)で表わされる基、(5) $J^1-J^2-C(J^{10})(Q^{10})Y^3C(J^{11})(Q^{11})C(Z^{10})-($ (J^1 及び J^2 は前記と同意義、 J^{10} 及び J^{11} は J^3 と同意義、 Q^{10} 及び Q^{11} は Q^3 と同意義、 Y^3 は前記と同意義、 Z^{10} は前記と同意義、 J^{10} と Q^{10} 、 J^{11} と Q^{11} が結合することで、あるいは J^2 と Q^{10} 、 Y^3 と Q^{11} が結合することで環を形成してもよい)で表わされる基、(6) J^1-J^2

—C(J¹²)(Q¹²)C(Z¹⁰)—(J¹及びJ²は前記と同意義、J¹
2はJ³と同意義、Q¹²はQ³と同意義、Z¹⁰は前記と同意義、J¹²とQ¹²
が結合することで、あるいはJ²とQ¹²が結合することで環を形成しても
よい)で表わされる基、又は(7)J¹—(J¹は前記と同意義)で表わされる
基を示す)を示す。]で表わされるメタスチン誘導体(I)又はその塩。

【選択図】なし

特願 2002-377179

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000002934]

1. 変更年月日

1992年 1月22日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名

武田薬品工業株式会社

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**